

## Die Tuberkulinempfindlichkeit bei verschiedenen Formen von Kindertuberkulose.

Von

NILS LANDORF.

Seitdem das Tuberkulin allgemeiner als Hilfsmittel bei der Tuberkulosedagnostik zur Anwendung gekommen ist, glaubte man ab und zu beobachten zu können, dass bei wiederholter Prüfung eines und desselben Individuums zu verschiedenen Zeiten eine gewisse Variation im Grade des Reaktionsvermögens vorgelegen hatte. Jetzt weiss man sicher, dass ein früher tuberkulinempfindliches Individuum unter gewissen, ziemlich selten auftretenden Bedingungen ein unempfindliches (anergisches) Verhalten zeigen kann, und dass es sehr oft in eine Situation kommen kann, in der sich seine Empfindlichkeit *ein wenig* verringert hat, immerhin aber hinreichend, dass es nicht auf diejenigen Tuberkulindosen reagiert, auf die es früher einen positiven Ausschlag gegeben hatte.

Bei den Massenuntersuchungen, die angestellt wurden, um zu ergründen, in welchem Masse anscheinend gesunde Menschen — Kinder wie Erwachsene — mit Tuberkulose infiziert waren, gründeten sich die Resultate oftmals gerade auf einmalige Proben mit kutan oder perkutan appliziertem Tuberkulin von gewisser Konzentration. Dass diese Resultate keine zuverlässigen Ziffern gaben, wissen wir; man berechnet, dass bei Anwendung einer Pirquetschen Probe ungefähr 15—20 % der Tuberkuloseinfizierten der Diagnose entgangen wären (WALLGREN, BRINCHMANN, OPITZ). Wenn diese Massenuntersuchungen ambulatorisch ausgeführt wurden, muss man damit rechnen, dass ein kleinerer Teil der 15—20 % auf unvermeid-

lichen Fehlern bei Ausführung und Ablesung der Probe beruht hatten, der weitaus häufigste Anlass für das Ausbleiben der Reaktion aber dem Verhalten zugeschrieben werden muss, dass die Geprüften, wenngleich sie tuberkulös infiziert waren, *keinen solchen Grad von Tuberkulinempfindlichkeit aufwiesen, wie ihn eine Pirquetsche Probe zur positiven Reaktion erfordert*, oder m. a. W., *es bedarf bei ihnen einer grösseren Tuberkulindosis, damit sie sich als allergisch erweisen*.

Aus diesem Grunde versuchte man, wo die Verhältnisse es gestatteten, stattdessen messbare Mengen von Tuberkulinlösungen anzuwenden, die intrakutan in sukzessiv steigender Konzentration injiziert wurden, um auf diese Weise zu entscheiden, ob ein Individuum tuberkulös infiziert ist. Natürlich musste man sich in gewissen Grenzen halten. Gewöhnlich wurde bei 1,0 mg Halt gemacht, mitunter bei einer Dosis von 3,0—10,0 mg, selten erst bei einer noch höheren. Tritt auf eine Dosis von 1,0 mg Tuberkulin keine Reaktion ein, so pflegt man anzunehmen, dass es sich um einen nicht allergischen Fall handelt.

Durch Anwendung dieses Verfahrens meinte man einen Beweis dafür zu erhalten, dass die Empfindlichkeit einer Tuberkulinprobe nach Mantoux in der Stärke von 0,1 mg Tuberkulin auf 1/10 cm<sup>3</sup> Lösung (=1:1000) *ungefähr* derjenigen einer regelrecht ausgeführten Pirquetschen Probe entspreche<sup>1</sup>, aber auch dass stärkere Mantoux Dosen (1,0—10,0 mg) bei Untersuchung Pirquet-negativer Individuen eine Anzahl von ihnen als allergisch erkennen lassen können. Die Methode hat uns auch Gelegenheit gegeben zu konstatieren, dass eine Anzahl von Pirquet-positiven Individuen eine so grosse Empfindlichkeit gegen Tuberkulin haben, dass eine sehr kleine Tuberkulinmenge — eine bedeutend geringere als diejenige der Pirquetschen Probe oder der ihr praktisch fast gleichgestellten

<sup>1</sup> KROGSGAARD, STROM und USTVEDT halten die letztere jedoch für etwas empfindlicher als die erstere, WALLGREN ist entgegengesetzter Ansicht. SIWE findet deutlich grössere Empfindlichkeit bei Pirquet als bei 0,01 mg Mantoux, meint aber doch nicht, dass Pirquet der Mantouxprobe mit 0,1 mg völlig gleichwertig ist.



Mantouxprobe mit 1/10 mg — hinreichen würde, um eine sicher positive Reaktion auszulösen, ja, dass in Ausnahmefällen sogar ein Millionstel mg ( $=1:100,000,000$ ) hierfür genügen konnte.

Bei gewissen prognostisch ungünstigen Typen von Kindertuberkulose (Meningitis und Miliartbe.) hat man gefunden, dass bei ihnen, wenn auch nicht konstant, so doch sehr häufig eine herabgesetzte Tuberkulinempfindlichkeit vorkommt. Bei tuberkulös infizierten Kindern, wo diese Formen nicht vorgelegen hatten, zeigte es sich, dass der Grad der Tuberkulinempfindlichkeit verschieden war, ohne dass man eine Regelmässigkeit in diesem Verhalten nachweisen konnte. Eine Prüfung der Beschaffenheit des untersuchten Materials ergibt indes, dass dieses — oder Gruppen von ihm — mit nur wenigen Ausnahmen nicht nach einheitlichen Prinzipien zusammengesetzt waren. So hatte man beispielsweise Kinder mit Bronchialdrüsentuberkulose einer Tuberkulinprüfung unterzogen, ohne genügend zu berücksichtigen, ob die Krankheit ganz frisch, latent oder ausgeheilt war. Da a priori anzunehmen ist, dass die Tuberkulinempfindlichkeit variiert, je nachdem welches dieser Krankheitsstadien vorliegt, ist es nicht erstaunlich, dass die Untersuchungsergebnisse so wenig einheitlich waren. Ferner sind viele Arbeiten über die Tuberkulinempfindlichkeit bei Kindertuberkulose von geringem Wert, entweder durch mangelhafte Untersuchungstechnik, oder weil ausser dem tuberkulösen Krankheitsprozess zufällig auch andere die Tuberkulinempfindlichkeit beeinflussende Faktoren (z. B. akute Infektionen) nicht ausgeschlossen waren.

Infolge dieser Verhältnisse besitzen wir trotz dem lebhaften Interesse, dass diesem Kapitel in der Tuberkuloseforschung gewidmet worden ist, gegenwärtig recht geringe praktische Kenntnisse über das Verhalten der Tuberkulinempfindlichkeit bei den *verschiedenen Typen von Kindertuberkulose*. Man weiss nicht, ob die Empfindlichkeit stark oder gering ist, oder ob sie überhaupt in irgend einer Weise charakteristisch ist. Eine Klarstellung in dieser Beziehung ist jedoch nicht nur von wissenschaftlichen Standpunkte zur Beleuchtung

der Empfindlichkeitsschwankungen im Organismus während des Verlaufes der Tuberkuloseinfektion von Interesse, sondern kann, wie wir später zeigen werden, auch bei der Diagnose praktische Bedeutung haben.

Schon vor einem Dezennium wurde am Gotenburger Kinderkrankenhause des Studium dieses Problems begonnen. In den letzten 7—8 Jahren wurde die Frage der Tuberkulinempfindlichkeit ganz besonderes Interesse gewidmet, und es wurde versucht, sie mit Hilfe einer uns befriedigend erscheinenden Untersuchungstechnik zu beleuchten.

So meinten wir, die Empfindlichkeit gegen Tuberkulin beim Einzelfalle mittels des nachstehend beschriebenen Verfahrens austitrieren zu können.

Die Tuberkulinlösungen waren aus Kochs Alt-Tuberkulin und physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von  $\frac{1}{2}$  % Phenol zubereitet. Die Stärke der Lösungen wurde in mg/0,1 cm<sup>3</sup> angegeben, und die Grösse der angewendeten Dosen betrug 0,000001, 0,00001, 0,0001, 0,001, 0,01, 0,1, 1,0, 3,0 und 10,0 mg. Neue Lösungen von der Stärke 10,0, 3,0 und 1,0 mg wurden, von konzentriertem Tuberkulin ausgehend, jeden 14. Tag, die übrigen Lösungen, mit 1,0 mg/0,1 cm als Stammlösung, jede Woche frisch hergestellt. Für jede der verschiedenen Stärken wurde immer eine besondere Flasche und Spritze angewendet. Um Verwechslung zwischen verschiedenen Spritzen und verschiedenen Flaschen zu verhüten, waren die Flasche und die dazugehörige Spritze mit gleichfarbigen Bändern versehen, die für die verschiedenen Tuberkulinlösungen verschieden waren.

Die Ausführung der Probe erfolgte stets nach der gleichen Technik: 0,1 cm der betr. angewendeten Lösung wurde intrakutan in den oberen Teil der radialen Seite des Vorderarms eingespritzt. Eine deutliche weisse Papelbildung wurde als Zeichen dafür angesehen, dass die Injektion richtig ausgeführt worden war. Die verschiedenen Lösungen wurden alternierend in die beiden Vorderarme eingespritzt: die schwächste Lösung in den rechten Arm, die nächstschwache in den linken, Nr. 3 in den rechten usw. Um die Titrierungszeit möglichst zu verkürzen, und so eine möglicherweise vorkommende »Sensibilisierung« der Empfindlichkeit zu vermeiden, begannen wir bei der Austitrierung mit *gleichzeitiger* Injektion von 0,000001 mg am rechten und 0,000001 mg am linken Arm am ersten Tage. Wenn keine von diesen nach 24 Std. zur Reaktion geführt hatte, gaben wir sofort gleich-

zeitig 0,0001 mg am rechten und 0,001 mg am linken Arm. Entstand nach 24 Std. auch weiter keine positive Reaktion, so wurden am 3. Tage 0,01 mg nur am rechten Arm gegeben, und, von dieser relativ kräftigen Dosis beginnend, keine gleichzeitige Probe am anderen Arm vorgenommen. Auf diese Weise erreichten wir nach Verlauf von 4 Tagen, wenn es erforderlich war, 0,1 mg, eine Tuberkulindosis, auf die man bei tuberkulös infizierten Kindern meistens positive Reaktion erhält, mit Ausnahme von vereinzelt Fällen, bei welchen eine aussergewöhnlich geringe Empfindlichkeit vorliegt.

Die gleichzeitige Injektion einer höheren und einer geringeren Tuberkulindosis kann vielleicht bewirken, dass das Kind, wenn es eine der höheren Dosis entsprechende Empfindlichkeit hat, doch auch auf die niedrigere reagiert, so dass man die Empfindlichkeit für stärker hält, als sie es in Wirklichkeit ist. Eine solche Fehldeutung ist infolge der Erfahrung, dass einer schwachen Tuberkulindosis durch eine gleichzeitig einverleibte stärkere Dosis zu einer stärkeren Wirkung verholfen wird, nicht ganz ausgeschlossen. Wir hatten zwischen der Art, in der wir vorgingen, oder einem Erstrecken der Proben auf weitere zwei Tage zu wählen. Im letzteren Falle besteht gleichfalls das Risiko der Sensibilisierung einer ursprünglichen Tuberkulinempfindlichkeit zu einer höheren, während dies nach den Untersuchungen von ELLERMANN und ERLANDSEN als so gut wie ausgeschlossen betrachtet wird, wenn die Prüfung binnen 4 Tagen abgeschlossen ist. Hatte man Anlass zur Vermutung, dass die stärkere Tuberkulindosis dem Körper geholfen habe, auf die niedrigere Dosis zu reagieren — was äusserst selten eintritt, wenn es sich ausschliesslich um Empfindlichkeitsgrade über 0,001 handelt —, so wurde der Fall nicht einbezogen, wie überhaupt alle zweifelhaften Resultate ausgeschlossen wurden.

Als *positiv* betrachteten wir eine Reaktion, wenn nach 3 Tagen (=72 Std.) ein palpables infiltrat und eine deutliche Hautrötung bestehen blieb, die sich in zwei zueinander rechtwinkligen Messungen quer über die Effloreszenz *mindestens* über ein Gebiet von  $10 \times 10$  mm erstreckte. Vorher waren auch nach Ablauf der ersten und zweiten 24 Std. Messungen ausgeführt und verzeichnet worden.

Dass *wir wenigstens*  $10 \times 10$  mm als Mass für eine positive Reaktion nach 72 Stunden forderten (viele halten  $5 \times 5$  mm für genügend), geschah darum, um uns vor Verwechslung

mit den *unspezifischen Hautreaktionen* zu schützen, die mitunter durch die im Alttuberkulin enthaltene Glyzerinbouillon wie auch durch den Phenolzusatz in der fertigbereiteten Mantouxlösung hervorgerufen werden können. Sogar die kleine traumatische Hautläsion bei Ausführung der Probe kann eine gewisse Reaktion hervorrufen. Diese unspezifischen Reaktionen können der echten Tuberkulinreaktion täuschend ähnlich sein — die Glyzerinbouillon z. B. kann Infiltrate mit Papelbildung hervorrufen —, sie haben aber immer den bezeichnenden Zug, dass *sie ihr Maximum nach längstens 24 Stunden erreichen und sodann rasch — binnen 48 Stunden — verschwinden, ohne Erythem oder palpables Infiltrat zurückzulassen* (HOLM).

Die Forderungen, die wir an eine als positiv zu bezeichnende Probe stellten, sind strenger als die Kriterien, nach welchen sich andere Untersucher richteten. Man findet gewöhnlich eine Papelgrösse von  $10 \times 10$  mm oder eine geringere schon nach 48stündigem Bestehen als positiver Ausfall der Probe angegeben. Bei unserem Verfahren dagegen ist der Empfindlichkeitsgrad vielleicht etwas *geringer*, die Sicherheit der Beurteilung aber dafür grösser.

Bei sämtlichen Fällen, wo wir die Pirquetsche Reaktion anwendeten, machten wir sie *gleichzeitig* mit der intrakutanen Probe des ersten Tages, wenn schon von Anfang an *sichere* Tuberkulose vergelegt hatte, und führten sie auf der Innenseite des linken Vorderarms aus. War es dagegen unsicher, ob der Patient Tuberkulose hatte, so machten wir Pirquet am ersten Tage und schlossen bei anscheinend positiver Reaktion nach 24 Std. *unmittelbar* die Austitrierung mit Mantoux an. Wir verwendeten stets Pirquets Bohrmethode und gingen folgendermassen vor: *wenn der Bohrer ins Stratum papillare gelangt war, deckten wir die Skarifikation mit einem Tropfen Alttuberkulin, den wir 10 Minuten liegen liessen. Sodann wurde das Tuberkulin vorsichtig fortgerischen. Für die Bezeichnung einer Reaktion als positiv forderten wir einen Reaktionsherd von wenigstens  $5 \times 5$  mm nach Verlauf von 48 Stunden.*

Während der Inkubationszeit hatten wir keine Gelegenheit, den Grad der Tuberkulinempfindlichkeit genügend zu prüfen, so viel ist aber sicher, dass in der Zeit vor der klinischen Manifestation der Tuberkulose die Tuberkulinempfindlichkeit, wenn sie überhaupt existiert, sehr niedrig ist. Noch eine Woche vor der Tuberkulosemanifestation (dem Initialfieber) haben die bisher geprüften Kinder *nicht* auf intrakutane Injektion von 0,1—1,0 mg reagiert. Darum pflegt man ja auch das Ende der Inkubationszeit mit dem Ende der präallergischen Zeit zu identifizieren. Die Anzahl der untersuchten Fälle ist indes sowohl in unserem Material als auch in demjenigen anderer Untersucher *zu gering*, um allgemeine Schlüsse zu erlauben. Ebenso wenig weiss man sicher, ob die Tuberkulinempfindlichkeit vor der Tuberkulosemanifestation im allgemeinen rasch, vielleicht plötzlich, eintritt, oder erst allmählich. Dass wenigstens in gewissen Fällen ein bemerkenswert rasches Ansteigen vorgelegen hatte, dafür haben wir mehrere Beispiele.

Wenn die Inkubationszeit abgelaufen ist, und die tuberkulöse Infektion sich als Krankheit manifestiert hat, entsteht die Primärtuberkulose gewöhnlich unter dem Bilde einer akuten Infektionskrankheit, oft mit einer Eruption von Erythema nodosum verbunden. Die häufigste, die in ihrem akuten, frischen, febrilen Stadium leicht abgrenzbare *intrathorakale Primärtuberkulose* haben wir als eine typische Gruppe aufgenommen (A1.), und dabei Kinder mit Erythema nodosum von denjenigen ohne solches getrennt.

Eine ebenso leicht abgrenzbare typische Gruppe tuberkulös infizierter Kinder sind diejenigen, die den Primärkomplex lange hinter sich haben und Reste nach diesem in Form von *kalkdichten intrathorakalen Herden* ohne andere Zeichen von Tuberkulose aufweisen (B.). Die dazwischenliegenden Phasen der unkomplizierten intrathorakalen Primärtuberkulose, die nicht einheitlich sind und Übergangstypen zwischen A und B bilden, wurden deshalb nicht in diese Untersuchung einbezogen. Typisch und leicht abgrenzbar ist die gewöhnlich im frischen Stadium der Primärtuberkulose entstandene *tuberku-*

*löse Meningitis* (A 2) und die *akute Miliartuberkulose* (A 3). Bei diesen besteht natürlich oft eine Kombination von aktiver, frischer Primärtuberkulose und Meningitis oder Miliartbe., wir hielten es aber für wahrscheinlich, dass das Auftreten der erwähnten malignen Tuberkuloseformen mit einer solchen Umgestaltung der Reaktionskräfte des Körpers verbunden ist, dass *diese* und *nicht* die Primärtuberkulose als solche den vorliegenden Allergiegrad bestimmen. Die etwas später im Verlauf der Tuberkulose auftretenden *akuten serösen Pleuritiden* sind ja gleichfalls eine typische und mit Hilfe der durch den Verlauf gegebenen Anhaltspunkte leicht abgrenzbare tuberkulöse Krankheit (A 4). Die *Knochen- und Gelenktuberkulose* gehört gewöhnlich einer noch späteren Periode an und ist als eine charakteristische Form klinisch sekundärer Lokaltuberkulose zu betrachten (A 5). Dasselbe gilt von denjenigen *tuberkulösen Halslymphomen*, die nicht Ausdruck von Drüsenmetastasen eines Primäraffekts sind (A 6). Schliesslich ist der Lungentuberkuloseentyp der Erwachsenen — die *Phthisis* — als eine typische Gruppe aufgenommen (A 7).

Auf diese Weise haben wir die *Tuberkulinempfindlichkeit* bei 1,018 Kindern mit Tuberkulose bestimmt. Sämtliche Fälle hatten sich so lange im Krankenhaus befunden, dass wir mit Hilfe von Anamnese und fortlaufender Kontrolle mit physikalischen Untersuchungen, Senkungswerten, Temperatur, Röntgenaufnahmen und Durchleuchtung versuchen konnten, möglichst genau zu entscheiden, welche Kinder zur einen oder anderen Gruppe gehörten.

Nachstehend ist die Anzahl der untersuchten Kinder in den verschiedenen Gruppen angeführt:

#### A. Klinisch aktive Tuberkulose (697)

1. akute intrathorakale Primärtuber-	
kulose	{ mit Eryth. nod. 271   433
	{ ohne " " 162
2. tuberkulöse Meningitis . . . . .	35
3. akute Miliartuberkulose . . . . .	18
4. akute seröse Pleuritis . . . . .	119
	605

	605
5. Knochen- und Gelenktuberkulose . . . . .	28
6. Tuberkulöse Halslymphome . . . . .	21
7. Phthisis . . . . .	43
B. Klinisch <i>inaktive</i> Tuberkulose	
(verkalkte intrathorakale Herde) . . . . .	321
	1,018

Um die Untersuchungsergebnisse möglichst übersichtlich zu beschreiben, wurden die erhaltenen Werte für jeden von den hier genannten Krankheitstypen einerseits in Tabellenform, anderseits in Kurvenform angeordnet. Bezüglich der Details sie auf diese Tabellen und Kurven verwiesen; die wichtigsten Befunde sind im nachstehenden Bericht über die Verhältnisse der verschiedenen Krankheitstypen besonders angeführt. Im allgemeinen wurde die Empfindlichkeit bei Kindern mit verkalkter, unkomplizierter, intrathorakaler Primärtuberkulose als Vergleichsnorm genommen. Aus diesen Fällen besteht zum grössten Teil die Zahl derer, die sich bei einer Durchprüfung sogen. *gesunder Jahresklassen* als tuberkulinpositiv herausstellen.

*Die intrathorakale Primärtuberkulose in aktivem und inaktivem Stadium:* (siehe Tabelle 1, 2 und 12 sowie Abb. I).

433 Kinder hatten klinisch *aktive* primäre Lungentuberkulose, 321 eine *ausgeheilte*. Wie ersichtlich, besitzt die erstere Gruppe die grössere Fähigkeit, auf intrakutane Injektion kleiner Tuberkulindosen zu reagieren als die letztere, indem die Empfindlichkeit sich bei Fällen von aktiver primärer Lungentuberkulose bis zu 0,000001 mg hinab erstrecken kann und *in keinem Falle* so gering ist, dass man mit 0,1 mg (12,2 %) keine Reaktion erreichen kann. Dagegen reagieren die Geheilten nicht auf eine kleinere Dosis als 0,001 mg, und 1/10 der Fälle erfordert für eine positive Reaktion sogar eine höhere Dosis als irgend ein Fall mit aktiver Tbc., nämlich 1,0 mg. Vergleicht man die Fälle akuter intrathorakaler Primärtuberkulose mit *Erythema nodosum* und die Fälle, die *kein* Erythem aufweisen, miteinander (siehe Tabelle 1 und 2 sowie Abb. II), so

findet man keinen eigentlichen Unterschied zwischen den Empfindlichkeitsverhältnissen dieser beiden Gruppen. Er beschränkt sich darauf, dass einige wenige Fälle in der Erythema-nodosum-Gruppe empfindlicher sind als irgend einer von denjenigen ohne Erythema nodosum. Auch die obere Grenze der Tuberkulinempfindlichkeit divergiert in diesen beiden Gruppen etwas, da wir zur Erreichung einer Reaktion bei

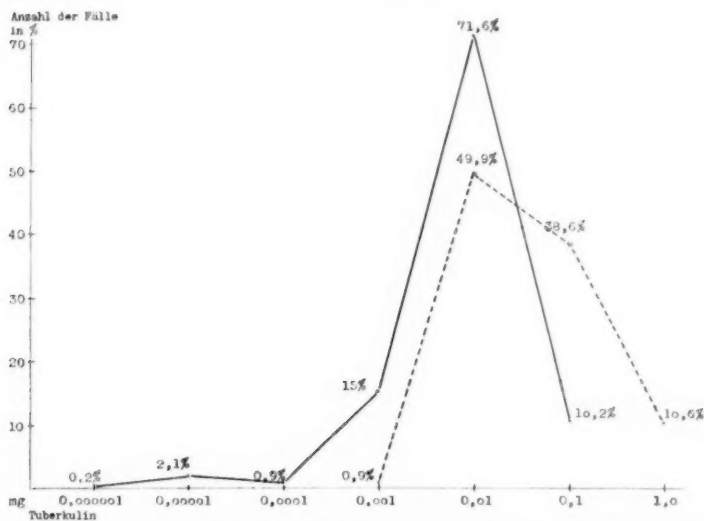


Abb. I. Tuberkulinempfindlichkeit, geprüft nach Mantoux und ausgedrückt in % der Fälle bei 433 Kindern mit akuter intrathorakaler Primärtuberkulose —————, und bei 321 Kindern mit verkalkten intrathorakalen Herden = - - - - -.

18 % der Fälle ohne Erythema nodosum, aber nur bei 5 % der Erythema-nodosum-Gruppe bis zu einer Dosis von 0,1 mg zu gehen brauchten.

*Tuberkulöse Meningitis, akute Miliartuberkulose und Phthisis:* (siehe Tabelle 3, 5, 9 und 12 sowie Abb. III).

Austitriert wurden hier 43 Kinder mit Phthisis, 35 Kinder mit tuberkulöser Meningitis und 18 mit akuter Miliar-



tuberkulose. Sie werden einerseits miteinander verglichen, anderseits mit der verkalkten intrathorakalen primären Tuberkulose. Zwischen der letzteren und der Phthisis besteht eine recht augenfällige Übereinstimmung in Bezug auf die Tuberkulinempfindlichkeit. Ebenso zwischen Meningitis und Miliartuberkulose. Bei den beiden letztgenannten ist zur Hervor-

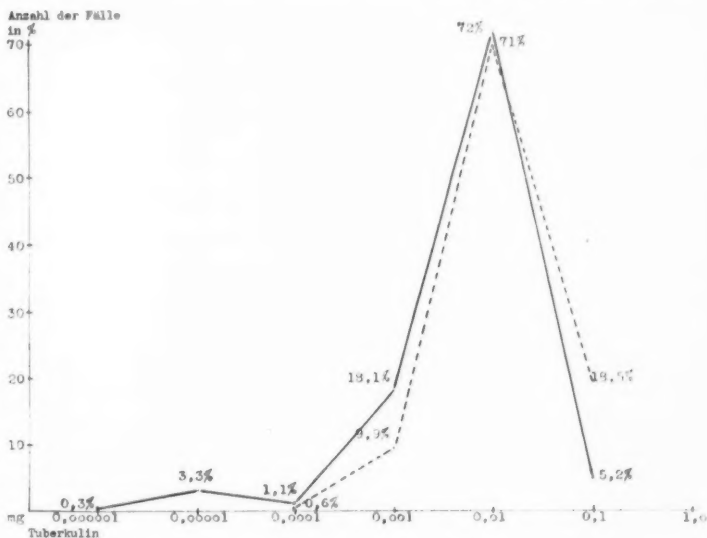


Abb. II. Tuberkulinempfindlichkeit, geprüft nach Mantoux und ausgedrückt in % der Fälle bei 271 Kindern mit akuter intrathorakaler Primärtuberkulose *nebst* Erythema nodosum = ———, und bei 161 Kindern mit akuter intrathorakaler Primärtuberkulose *ohne* Erythema nodosum = - - - - -.

rufung einer positiven Reaktion eine reichlich bemessene Tuberkulinmenge erforderlich. Betont muss werden, dass nicht weniger als 11 von 100 Meningitis- und 17 von 100 Miliartuberkulosefällen selbst auf die grosse Intrakutandosis von 3 mg Tuberkulin negativ reagierten.

Was die Meningitisfälle betrifft, so scheint die gefundene Empfindlichkeit für intrakutane Tuberkulininjektion in hohem Grade davon abhängig zu sein, in welchem Zeitpunkte des

Krankheitsverlaufes die Prüfung vorgenommen wird. So scheint die Allergie in den Tagen vor dem Tode rasch zu sinken. Aus Tabelle 4 geht hervor, dass 5 Fälle, bei welchen die Tuberkulinprüfung so früh gemacht worden war, dass positive Reaktion vom 12. bis zum 9. Tage vor dem Tode erhalten wurde, alle auf 0,1 mg oder weniger reagierten,

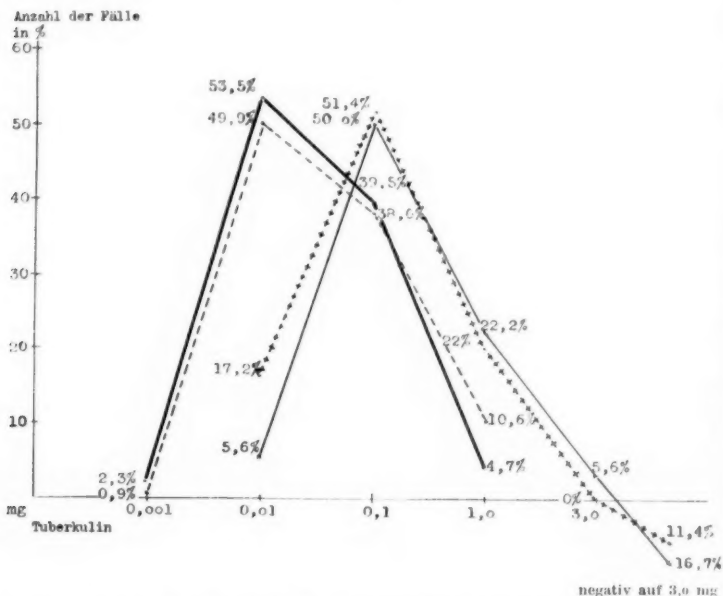


Abb. III. Tuberkulinempfindlichkeit, geprüft nach Mantoux und ausgedrückt in % der Fälle bei 43 Kindern mit wirklicher Lungentuberkulose (Phthisis) —————, bei 18 Kindern mit akuter Miliartuberkulose = - - - - - und bei 35 Kindern mit tuberkulöser Hirnhautentzündung = + + + + +, verglichen mit der Tuberkulinempfindlichkeit bei 321 Kindern mit geheilter intrathorakaler Primärtuberkulose.

es ist aber auch ersichtlich, dass unter 10 Fällen, die erst am 8. bis zum 5. Tage vor dem Tode positive Reaktion aufwiesen, bei zweien 1 mg nötig war, um Reaktion hervorzurufen. Wenn die Kinder so spät geprüft worden waren, dass erst am 4. Tage vor dem Tode positive Reaktion erhalten

wurde (20 Fälle), zeigt sich, dass nicht weniger als  $1/4$  von ihnen diese hohe Dosis von 1,0 mg erforderten, und dass  $1/5$  von ihnen überhaupt nicht reagierten, trotzdem sie mit 3 mg Tuberkulin geprüft wurden.

Die akute seröse Pleuritis (siehe Tabelle 1, 2, 6 und 12 sowie Abb. IV):

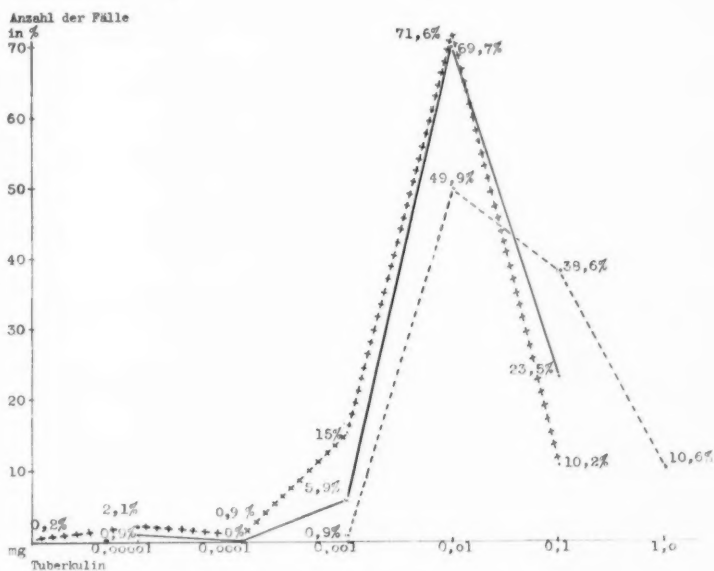


Abb. IV. Tuberkulinempfindlichkeit, geprüft nach Mantoux und ausgedrückt in % der Fälle bei 119 Kindern mit akuter seröser Pleuritis = ———, verglichen mit der Tuberkulinempfindlichkeit bei 321 Kindern mit geheilter intrathorakaler Primärtuberkulose = - - - - -, und bei 433 Kindern mit akuter intrathorakaler Primärtuberkulose = + + + + +.

Nicht weniger als 119 Fälle exsudativer tuberkulöser Pleuritis wurden austitriert und mit den 321 Fällen geheilter und den 433 Fällen frischer intrathorakaler primärer Tuberkulose verglichen. Die Empfindlichkeitskurven für die Pleuritis und die aktive Primärtuberkulose haben einen augenfällig parallelen Verlauf: 71,6 % der ersteren und 69,7 % der letzteren rea-

gieren auf 0,01 mg Mantoux. Eine leichte Überlegenheit in der Empfindlichkeit muss man jedoch der frischen unkomplizierten Tuberkulose zuschreiben, insofern als etwas mehr Fälle von dieser auf Dosen unter 0,01 mg reagieren und in 23,5 % der Pleuritiden 0,1 mg zur Hervorrufung der Reaktion erforder-

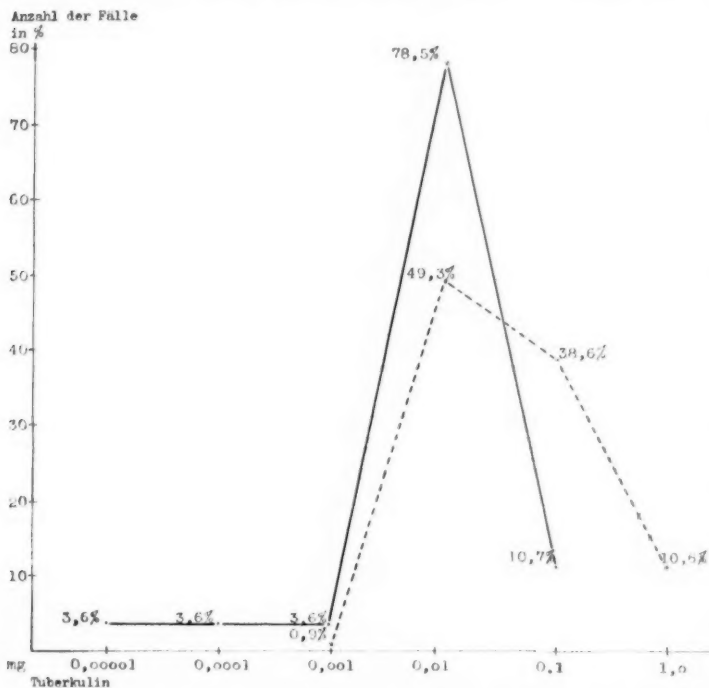


Abb. V. Tuberkulinempfindlichkeit, geprüft nach Mantoux und ausgedrückt in % der Fälle bei 28 Kindern mit Knochen- und Gelenktuberkulose —————, verglichen mit der Tuberkulinempfindlichkeit bei 321 Kindern mit geheilter intrathorakaler Primärtuberkulose ————.

derlich war, während die entsprechende Ziffer bei der primären Tbc. nur kaum die Hälfte oder 10,2 % betrug.

Beim Vergleich der geheilten intrathorakalen Primärtuberkulose mit den Pleuritiden ist ersichtlich, dass die letzteren

recht beträchtlich empfindlicher sind. Die ganze Kurve der inaktiven Fälle ist auf der Strecke der kleineren Dosen niedriger und zu den höheren Dosen hin verschoben: nicht weniger als gut 10 % reagieren erst auf 1,0 mg, eine Dosis, die man bei keinem Pleuritisfall zur Erreichung der positiven Reaktion anzuwenden brauchte.

*Knochen- und Gelenktuberkulose* (siehe Tabelle 7 und 12 und Abb. V) ist durch 28 Fälle vertreten; ihre Tuberkulinempfindlichkeit ist mit der Empfindlichkeit bei der geheilten intrathorakalen primären Tuberkulose verglichen. Die Knochen- und Gelenktuberkulose ist in ihrem aktiven Stadium recht empfindlich, indem bei 89 % auf Dosen von 0,0001—0,01 mg Reaktion auftritt, was bei der ausgeheilten Primärtuberkulose nur in 50 % der Fall ist. Bei der ersteren sind in 10,7 % der Fälle höchstens 0,1 mg Tuberkulin erforderlich, während bei der letzteren 38,6 % erst auf diese Dosis reagieren. Wie ersichtlich, haben wir zur Erreichung positiver Reaktion in 10,6 % der Fälle mit inaktiver primärer Lungentuberkulose zu einer Dosis von 1,0 mg greifen müssen, was in keinem Fall mit Knochen- und Gelenktuberkulose notwendig war.

*Die aktive Halslymphdrüsentuberkulose* (siehe Tabelle 8 und 12 sowie Abb. VI).

Beim Vergleich der Mantoux-Empfindlichkeit dieser Drüsentbc. mit der Empfindlichkeit der geheilten intrathorakalen Primärtuberkulose zeigt sich, dass die Empfindlichkeitsdifferenz hier praktisch genommen dieselbe ist wie die auf Abb. V dargestellte Differenz zwischen der Knochen- und Gelenktuberkulose einerseits und der geheilten primären intrathorakalen Tuberkulose andererseits, indem 90,4 % der Fälle von Halslymphdrüsentuberkulose auf Dosen unter 0,1 mg positive Reaktion geben. Die übrigen 9,6 % reagierten auf die letztgenannte Menge.

Wir streben ja danach, auf die leichteste und rascheste Weise entscheiden zu können, ob ein Kind mit Tuberkulose infiziert ist oder nicht. Meistens bedienen wir uns zu diesem Zweck der Pirquetschen kutanen Probe oder einer Perkutanprobe. Man fragt sich, welchen Bescheid diese Proben in den vorliegenden Fällen gegeben hätten?

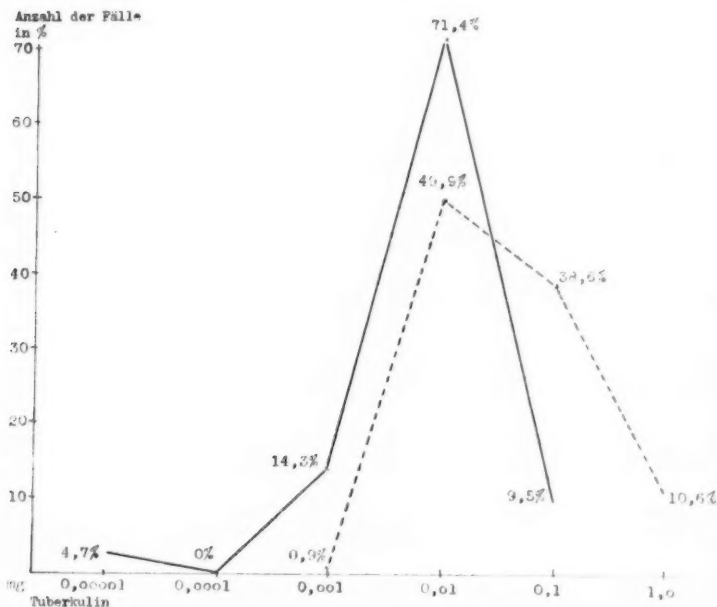


Abb. VI. Tuberkulinempfindlichkeit, geprüft nach Mantoux und ausgedrückt in % der Fälle bei 21 Kindern mit tuberkulösen Halslymphomen = ———, verglichen mit der Tuberkulinempfindlichkeit bei 321 Kindern mit geheilter intrathorakaler Primärtuberkulose = - - - - -.

855 von den 1,018 Kindern wurden mit je einer dieser einmaligen Proben geprüft, 698 von ihnen gaben positive Reaktion und somit einen Beweis dafür, dass bei ihnen aktive oder inaktive Tuberkulose vorhanden war. Bei 157 Kindern fielen die Proben negativ aus. Auf Abb. VII erhält man näheren Aufschluss über diese 157 Kinder. Die Fälle sind

hier in verschiedene Diagnosengruppen eingeteilt, und die Höhe der gefüllten Stapeln gibt in Prozenten der Anzahl der Kinder in der betreffenden Gruppe die negativen Fälle an, während die Höhe der ungefüllten Stapeln zeigt, wieviele

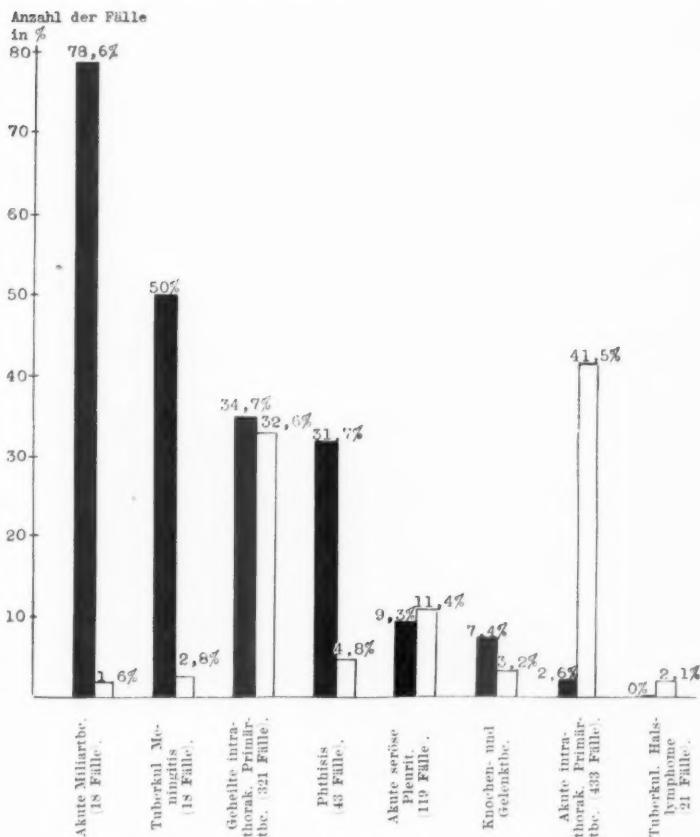


Abb. VII. ■ = Pirquet- oder Hamburger-negative Kinder, in den oben genannten Gruppen ausgedrückt, in % der Gesamtzahl derjenigen Fälle, die in der betreffenden Gruppe mit diesen Proben untersucht wurden.

□ = Anzahl der mit Pirquet oder Hamburger geprüften Fälle in den obengenannten Gruppen, ausgedrückt in % des ganzen Materials der auf diese Weise Untersuchten (855 Kinder).

Kinder, in Prozenten der Gesamtzahl der Geprüften ausgedrückt, in den verschiedenen Gruppen enthalten sind.

Die Tuberkulösen Halslymphome geben in 100 % positive Reaktion auf diese einmaligen Proben, wir verfügten aber nur über einige wenige Fälle für diese Prüfung. BONNEVIE und WITT haben auch hervorgehoben, welche grosse Empfindlichkeit gerade die tuberkulöse Lymphadenitis für Tuberkulin hat. Dagegen haben wir so viele Fälle von akuter intrathorakaler Primärtuberkulose geprüft, dass sie gut 41 % aller derjenigen ausmachen, bei welchen kutane oder perkutane Reaktion ausgeführt worden war. Nur 2,6 % von ihnen reagierten negativ. Die nächstzahlreich vertretene Gruppe ist die geheilte intrathorakale Primärtuberkulose. Von diesen Fällen wären 34,7 % der Diagnose entgangen, wenn nur Pirquet oder Hamburger ausgeführt worden wäre und — was noch beachtenswerter ist — die wirkliche Phthisis, in nicht so wenigen Fällen mit positivem Bazillenbefund im Sputum (siehe Tabellen 10 und 11) reagierte in 31,7 % negativ auf diese Proben, und die Miliartuberkulose, die vielleicht gleichfalls zu den ansteckenden Stadien gerechnet werden kann, in 78,6 % der Fälle. Dass die Meningitiden in 50 % der Fälle negativ reagiert hatten, ist sowohl vom diagnostischen Gesichtspunkt als gewöhnlich auch vom Gesichtspunkte der Übertragungsgefahr von geringerer Bedeutung, und dass die Pleuritiden in 9,3 % nicht auf Pirquet und Hamburgersalbe reagiert hatten, spielt vom diagnostischen Standpunkte eine noch geringere Rolle. Die physikalischen Untersuchungsmethoden sind ja hier massgebend.

Durch Austitrierung der 157 Pirquet-Hamburger-negativen Kinder nach Mantoux mit Tuberkulin bis 3 mg konnten also bei weiteren 152 von ihnen Tuberkuloseinfektion nachgewiesen werden. Bei den übrigen 5 Kindern war keine positive Reaktion hervorgerufen, trotzdem sie sicher tuberkulös waren, da 2 an Meningitis und 3 an Miliartuberkulose starben.

An unserem Material zeigt sich also, dass 18,4 % tuberkulös infizierter der Diagnose entgangen wären, wenn



man die einmaligen Proben nach Pirquet oder perkutan allein angewendet hätte. Schliesst man in diesen Fällen eine Austitrierung bis 3 mg nach Mantoux an, so werden nur 0,4 % übersehen.

Man hat allen Grund sich zu fragen, woher es kommt, dass diese 157 von den 855 nach Pirquet oder Hamburger geprüften Kinder nicht auf diese Proben reagieren? Es kann an dreierlei Ursachen liegen:

1) Sie besitzen keine so starke Empfindlichkeit, wie sie eine kutane oder perkutane Tuberkulinprobe zur positiven Reaktion erfordert;

2) Sie sind wohl in so hohem Grade empfindlich, die Proben sind aber nicht lege artis ausgeführt oder falsch abgelesen worden;

3) Der Grund liegt in beiden Ursachen: einem Teil der Kinder fehlt die genügende Empfindlichkeit, ein anderer Teil der Kinder besitzt sie, die Proben sind aber falsch ausgeführt oder abgelesen worden.

Kann die ersterwähnte Ursache für sich allein das Ausbleiben der Reaktion verschulden? Um eine Antwort auf diese Frage zu erhalten, nehmen wir Tabelle 13 vor, die uns Bescheid darüber gibt, welche Empfindlichkeit für intrakutan zugeführtes Tuberkulin die kutan- oder perkutan-positiven Patienten aufwiesen. Hier sehen wir, dass nicht weniger als 82,9 % von ihnen eine so hohe Empfindlichkeit hatten, dass sie schon auf Dosen unter 0,1 mg reagierten; auf 0,1 mg reagierten 16,2 %, und auf eine grössere Dosis als 0,1 mg nur 0,9 %. Mit anderen Worten, die kutan- und perkutan-positiven Kinder weisen in unserem Material meistens eine so hohe Empfindlichkeit auf, dass 82,9 % auf weniger als 0,1 mg Mantoux reagieren. In Übereinstimmung hiernit würden also die bei Kutan- oder Perkutanproben negativen Kinder eine so geringe Empfindlichkeit aufweisen, dass die Majorität von ihnen nicht auf intrakutane Tuberkulininjektion reagieren kann, bevor ihnen eine grössere Dosis als 0,01 mg zugeführt worden ist.

Dass dies sich auch so verhält, ist aus Tabelle 14 ersicht-

lich: nur 6,6 % der bei Kutan- oder Perkutanproben Negativen reagieren auf eine so geringe Dosis wie 0,01 mg, während entsprechend der erwarteten relativen Unterempfindlichkeit die weitaus grösste Anzahl der Kinder — 67,8 % — erst auf 0,1 mg, die übrigen 25,6 % erst auf eine noch grössere Dosis reagieren.

Dies scheint dafür zu sprechen, dass die Ursache des negativen Resultates der kutanen und perkutanen Proben bei den 157 Kindern nicht in allen Fällen nur auf dem Grade der Empfindlichkeit oder nur auf Fehlern in der Ausführung und Ablesung der Probe beruhen kann. Würde das erstere der Fall sein, so hätten nicht 10 Kinder (6,6 %) eine so starke Empfindlichkeit zeigen können, wie sie die Reaktion auf 0,01 mg Mantoux beweist; wäre die zweite Alternative die alleinige Ursache für die negative Kutan- oder Perkutanreaktion so würde nicht die Majorität der Fälle in den beiden Tabellen 13 und 14 eine solche Konsequenz in Bezug auf die Reaktion zeigen. Die Ursache ist wohl in einer Mischung der beiden Möglichkeiten zu suchen. Die 10 Kinder, die auf 0,01 mg Mantoux reagiert hatten, müssen ja darauf deuten, dass bei der einen oder anderen Prüfungsweise ein Fehler begangen worden ist: dass der Fehler in der Mantoux-Probe liegt, ist nicht so wahrscheinlich in Anbetracht der grösseren Sicherheit dieser Probe in Bezug auf die Zufuhr der Tuberkulindosis selbst; gerade in dieser Beziehung ist die Pirquetsche Probe insofern recht unzuverlässig, als das Risiko besteht, dass die dem Patienten wirklich zugeführte wirksame Tuberkulinmenge recht inkonstant werden kann. Die Messung der Grösse der Reaktionen kann wohl bei beiden Methoden einzelne Fehler zulassen.

Wenn wir kontrollieren, in welchen Patientengruppen diese 157 stark tuberkulinempfindlichen, aber doch Pirquet- oder perkutan negativen Kinder vertreten sind, so fällt sicher hauptsächlich der Umstand ins Auge, dass nicht weniger als 13 einer Gruppe angehören, die sich gegen Mantoux als besonders empfindlich gezeigt hatte, nämlich die aktive primäre Lungentuberkulose (siehe Tabelle 2). Man hatte erwartet, dass

hier sämtliche Kinder eine so hohe Empfindlichkeit haben würden, dass dadurch positive Reaktion auf kutanes oder perkutanes Tuberkulin ermöglicht wäre. Dass dies nicht der Fall ist, dürfte gleichfalls in der obigen Weise zu erklären sein, nämlich dadurch, dass die 2 Fälle, die sich schon für 0,01 mg Mantoux empfindlich erwiesen, wahrscheinlich infolge von Fehlern in der Ausführung der Pirquetprobe negativ reagiert hatten; bei den übrigen 11, die erst auf 0,1 mg Mantoux reagierten, dürfte dagegen ihre allzu geringe Empfindlichkeit daran schuld sein, dass die positive Reaktion bei Kutanprobe ausbleib; dass die Pirquetprobe nicht unbedingt als gleichwertig mit 0,1 mg Mantoux zu betrachten ist, sondern eher mit 0,01 mg, scheint aus unserem Material mit recht grosser Bestimmtheit hervorzugehen (siehe Tabelle 13 und 14).

#### Literaturverzeichnis.

- BONNEVIE und WITH: Nord. Med. Tidskr., Nr. 25, Bd. 9. — BRINCHMAN: Acta Pædiatrica, Vol. 6, S. 191. — HOLM, J.: Undersøg. over tuberkulin, Akad. Avh., Kjøbenh. 1834, S. 101. — KROGSGAARD: Acta Pædiatrica, Vol. 5, S. 103. — OPITZ: Fortschr. der Medizin, Jahrg. 45, Nr. 1, 1926, Jan., S. 3. — SIWE: Acta Pædiatrica, Vol. 14, S. 306. — STRØM: Norsk Mag. f. Lægev. 1928, S. 1263. — USTVEDT: Norsk Mag. f. Lægev. 1929, S. 760. — WALLGREN: Norsk Mag. f. Lægev. 1930, S. 1043.

Tabelle 1.

**Akute intrathorakale Primärtuberkulose mit Erythema nodosum.**

Die Tuberkulinempfindlichkeit wurde bei 271 Kindern bestimmt, bei allen nach Mantoux, an 192 ausserdem nach Pirquet und an 20 nach Hamburger. Bei 59 Kindern wurde weder kutane noch perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,000001	1	1	—	—	—	—
0,00001	9	7	—	—	—	2
0,0001	3	3	—	—	—	—
0,001	49	41	—	1	—	7
0,01	195	129	—	17	—	49
0,1	14	11	—	2	—	1
	Sa. 271	192	—	20	—	59

Tabelle 2.

**Akute intrathorakale Primärtuberkulose ohne Erythema nodosum.**

Die Tuberkulinempfindlichkeit wurde bei 162 Kindern bestimmt, bei allen nach Mantoux, bei 107 ausserdem nach Pirquet und bei 35 nach Hamburger. Bei 20 Kindern wurde weder kutane noch perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,0001	1	1	—	—	—	—
0,001	16	11	—	4	—	1
0,01	115	69	2	27	—	17
0,1	30	13	11	4	—	2
	Sa. 162	94	13	35	—	20

Tabelle 3.

## Tuberkulöse Meningitis.

Die Tuberkulinempfindlichkeit wurde bei 35 Kindern bestimmt, an allen nach Mantoux, an 22 ausserdem nach Pirquet und an 2 nach Hamburger. Bei 11 Kindern wurde weder kutane noch perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,01	6	3	—	1	—	2
0,1	18	6	6	1	—	5
1,0	7	1	4	—	—	2
3,0	—	—	—	—	—	—
Neg. 3,0	4	—	2	—	—	2
Sa. 35		10	12	2	—	11

Tabelle 4.

In der folgenden Tabelle 4 ist angeführt, an der oben angeführten Tagen vor dem Tode bei den 35 Kindern mit tuberkulöser Meningitis die Tuberkulinempfindlichkeit nach Mantoux bestimmt wurde.

Anzahl der Tage vor dem Tode	Mantoux in mg				
	0,01	0,1	1,0	3,0	Neg. 3,0
1	—	2	1	—	1
2	1	2	—	—	1
3	—	—	3	—	1
4	1	5	1	—	1
5	1	2	—	—	—
6	—	2	1	—	—
7	1	1	1	—	—
8	—	1	—	—	—
9	—	1	—	—	—
10	1	2	—	—	—
11	—	—	—	—	—
12	1	—	—	—	—
	6	18	7	—	4
					= 35 Fälle

Tabelle 5.

**Akute Miliartuberkulose.**

Tuberkulinempfindlichkeit bei 18 Kindern bestimmt, bei allen nach Mantoux, bei 14 ausserdem nach Pirquet. Bei 4 Kindern wurde keine kutane und keine perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,01	1	—	—	—	—	1
0,1	9	3	4	—	—	2
1,0	4	—	3	—	—	1
3,0	1	—	1	—	—	—
Neg. 3,0	3	—	3	—	—	—
Sa. 18		3	11	—	—	4

Tabelle 6.

**Akute seröse Pleuritis.**

Tuberkulinempfindlichkeit bei 119 Kindern bestimmt, bei sämtlichen nach Mantoux, bei 94 ausserdem nach Pirquet und bei 3 nach Hamburger. Bei 22 Kindern wurde weder kutane noch perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,00001	1	1	—	—	—	—
0,001	7	7	—	—	—	—
0,01	83	62	1	1	—	19
0,1	28	15	8	2	—	3
Sa. 119		85	9	3	—	22

Tabelle 7.

**Knochen- und Gelenktuberkulose.**

Tuberkulinempfindlichkeit bei 28 Kindern bestimmt, bei allen nach Mantoux, bei 27 ausserdem nach Pirquet. Bei 1 Kinde wurde weder kutane noch perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,00001	1	1	—	—	—	—
0,0001	1	1	—	—	—	—
0,001	1	1	—	—	—	—
0,01	22	21	—	—	—	1
0,1	3	1	2	—	—	—
Sa. 28		25	2	—	—	1

Tabelle 8.

**Tuberkulöse Hals-lymphome.**

Tuberkulinempfindlichkeit bei 21 Kindern bestimmt, bei allen nach Mantoux, bei 18 ausserdem nach Pirquet. Bei 3 Kindern wurde weder kutane noch perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,00001	1	1	—	—	—	—
0,001	3	3 <sup>1</sup>	—	—	—	—
0,01	15	12 <sup>1</sup>	—	—	—	3 <sup>2</sup>
0,1	2	2	—	—	—	—
Sa. 21		18	—	—	—	3

<sup>1</sup> Bei 1 Fall gleichzeitig Erythema nodosum.

<sup>2</sup> Bei 3 Fällen gleichzeitig Erythema nodosum.

Tabelle 9.

**Wirkliche Lungentuberkulose (Phthisis).**

Tuberkulinempfindlichkeit bei 43 Kindern bestimmt, bei allen nach Mantoux, bei 39 ausserdem nach Pirquet, und bei 2 nach Hamburger. Bei 2 wurde keine kutane und keine perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,001	1	—	—	1	—	—
0,01	23	21	2	—	—	—
0,1	17	6	9	—	—	2
1,0	2	—	1	—	1	—
	Sa. 43	27	12	1	1	2

Tabelle 10.

Die 43 Kinder mit wirklicher Phthisis, nach Diagnose, Bazillenbefund im Sputum und Tuberkulinempfindlichkeit übersichtlich geordnet.

Diagnose	Tbb. +	Pirquet		Hamburger		Tbb. —	Pirquet		Hamburger	
		pos.	neg.	pos.	neg.		pos.	neg.	pos.	neg.
Mit Kavernen- symptomen	6	4	2	—	—	5	4	1	—	—
Ohne Kavernen- symptome	6	3	4	—	1	26	19	7	—	—
	12	7	4	—	1	31	23	8	—	—



Tabelle 11.

Folgende 13 Kinder mit wirklicher Phthisis reagierten negativ auf Pirquet oder Hamburger.

Diagnose	Alter	Ge- schlecht	Tbb.	Pir- quet	Ham- burger	Mantoux pos. auf
Mit Kavernen- symptomen	12 $\frac{3}{12}$	♂	+!	—		0,01
	12 $\frac{9}{12}$	♂	+!	—		0,1
	9 $\frac{8}{12}$	♂	—	—		0,1
	13 $\frac{2}{12}$	♀	+	—		0,01
	8 $\frac{7}{12}$	♂	+!	—		0,1
Ohne Kavernen- symptome	6 $\frac{6}{12}$	♀	+!	—	—	1,0
	3 $\frac{6}{12}$	♂	—	—		0,1
	3 $\frac{9}{12}$	♀	—	—		0,1
	7 $\frac{6}{12}$	♀	—	—		0,1
	7 $\frac{9}{12}$	♀	—	—		0,1
	7 $\frac{10}{12}$	♂	—	—		0,1
	8 $\frac{1}{12}$	♂	—	—		0,1
	1 $\frac{1}{12}$	♂	—	—		1,0

Tabelle 12.

**Gehheilte intrathorakale Primärtuberkulose (verkalkte Herde).**

Tuberkulinempfindlichkeit bei 321 Kindern bestimmt, bei allen nach Mantoux, bei 267 ausserdem nach Pirquet und bei 13 nach Hamburger. Bei 11 Kindern wurde weder kutane noch perkutane Reaktion ausgeführt.

Mantoux in mg	Anzahl Pos.	Pirquet		Hamburger		Keine kutane und keine perkutane Reak- tion ausgeführt bei
		pos.	neg.	pos.	neg.	
0,001	3	3	—	—	—	—
0,01	160	117	5	11	—	27
0,1	124	46	63	1	—	14
1,0	34	5	28	—	1	—
Sa. 321		171	96	12	1	41

Tabelle 13.

Die Mantoux-Empfindlichkeit von 698 Kindern: 625, die auf Kutanprobe (Pirquet) und 73, die auf Perkutanprobe (Hamburger) positiv reagierten.

D i a g n o s e	Für Mantoux empfindliche		
	auf gerin- gere Dosis als 0,1 mg	auf 0,1 mg	auf grö- sere Dosis als 0,1 mg
Akute primäre Lungentuberkulose mit Ery- thema nodosum . . . . .	199	13	—
Akute primäre Lungentuberkulose ohne Ery- thema nodosum . . . . .	112	17	—
Wirkliche Lungentbe. (Phthisis) . . . . .	22	6	—
Miliäre Lungentuberkulose . . . . .	—	3	—
Tuberkulöse Hirnhautentzündung . . . . .	4	7	1
Aktive Knochen- und Gelenktuberkulose . . . . .	24	1	—
Aktive Halslymphdrüsentbe. . . . .	16	2	—
Tuberkulöse exs. Rippenfellentzündung . . . . .	71	17	—
Inaktive primäre Lungentuberkulose . . . . .	131	47	5
	579	113	6
	=82,9 %	=16,2 %	=0,9 %

Tabelle 14.

Die Mantoux-Empfindlichkeit von 157 Kindern: u.zw. von 155, die auf Kutanprobe (Pirquet) und von 2, die auf Perkutanprobe (Hamburger) negativ reagierten.

D i a g n o s e	Für Mantoux empfindliche		
	auf gerin- gere Dosis als 0,1 mg	auf 0,1 mg	auf grö- sere Dosis als 0,1 mg
Aktive primäre Lungentuberkulose mit Ery- thema nodosum . . . . .	—	—	—
Aktive primäre Lungentuberkulose ohne Erythema nodosum . . . . .	2	11	—
Wirkliche Lungentbe. (Phthisis) . . . . .	2	9	2
Miliäre Lungentuberkulose . . . . .	—	4	4 <sup>1</sup>
Tuberkulöse Hirnhautentzündung . . . . .	—	6	4 <sup>2</sup>
Aktive Knochen- und Gelenktuberkulose . . . . .	—	2	—
Aktive Halslymphdrüsentuberkulose . . . . .	—	—	—
Tuberkulöse exs. Rippenfellentzündung . . . . .	1	8	—
Inaktive primäre Lungentuberkulose . . . . .	5	63	29
	10	103	39
	=6,6 %	=67,8 %	=25,6 %

<sup>1</sup> 3 neg. auf 3 mg.

<sup>2</sup> 2 neg. auf 3 mg.

## Milk Clotting-Mechanism and Modification.<sup>1</sup>

By

I. NEWTON KUGELMASS, M. D.

New York.

Milk is a heterogeneous system of relatively simple composition. The one determines the mode of utilization by the body and the other, nutrient value; the one is physical and variant, and the other, chemical and relatively constant. In pediatrics we are more concerned with the behavior of milk than with its content. And knowledge of the mechanism of clotting is invaluable in modifying milk for digestive tolerance.

The apparent simplicity of milk clotting is needlessly confused by terminology and theory. We have approached the problem by studying synthetic solutions containing the clotting compounds that are necessary and sufficient. By varying one factor, be it chemical or physical, the changes during clotting have thrown light on the mechanism. The physico-chemical studies parallel those previously made of blood clotting.<sup>1</sup> Indeed the clotting of milk with rennin is similar to that of blood with thrombin, in the presence of calcium ions.

Three constituents of milk form the clot-caseinate, phosphate, calcium. They compose but two percent of milk and yet play so determining a role. Their chemical relation in fluid milk is given in Fig. 1 where concentrations are expressed

<sup>1</sup> From the New York City Children's Hospital.

This work was aided by grants from the Nutrition Research Fund and the Milk Research Council.

in terms of normalities to indicate equivalent combining powers of basic and acid-forming elements to form the salts of milk. In cow's milk all of the calcium is combined with casein as calcium caseinate and with most of the phosphoric acid as calcium phosphates.

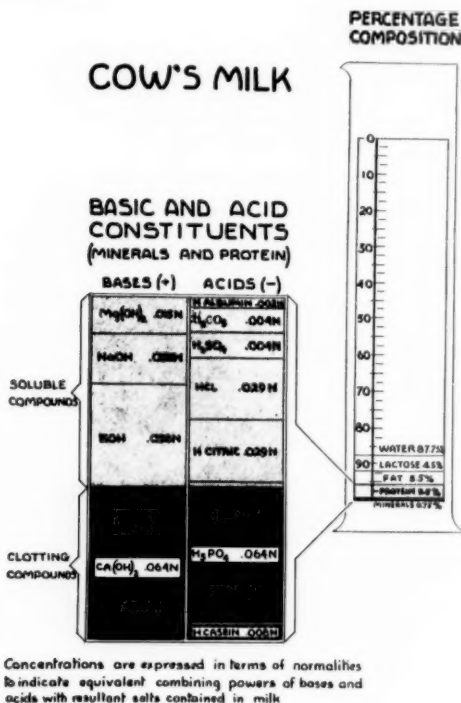


Fig. 1.

The three clotting constituents of milk necessarily form the largest molecular aggregates. The calcium phosphates and carbonates are submicrons ranging from 100  $\mu\mu$  to about 20  $\mu\mu$  in diameter while the albuminates are amicrons between 20  $\mu\mu$  and 5  $\mu\mu$  and lactose and the inorganic salts are molecules and ions less than 5  $\mu\mu$  in diameter (Fig. 2). In clotting we

are thus concerned with the largest particles dispersed in milk.

Milk may be coagulated by rennin, acid, heat or by a combination of them (Fig. 3). The resulting clot differs with each method although casein in some form is the end pro-

Range of molecular sizes of constituents of cow's milk.

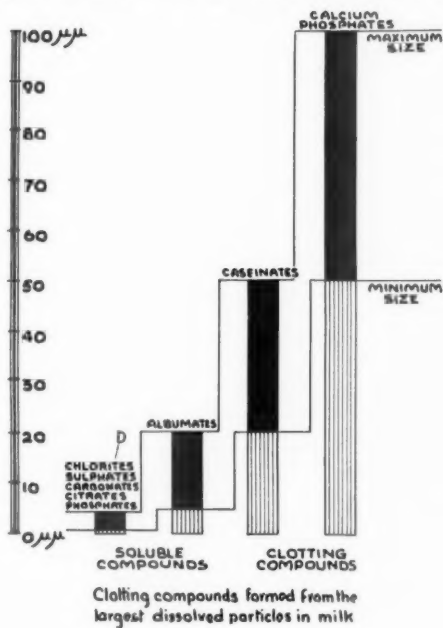


Fig. 2.

duct. Rennet coagulation is most involved. HAMMERSTEN 2) first demonstrated that rennin hydrolyzes some of the casein to paracasein. SCHMIDT-NIELSON 3) recovered this fraction with proteose-like properties as distinct from the original casein. LINDERSTROM-LANG 4) showed that rennet splits casein, a complex of several substances, into its constituents, the flocculating fraction being paracasein. Upon addition of soluble

calcium salts HAMMERSTEN 5) obtained a flaky precipitate with paracasein and a tough clot when calcium phosphate precipitated with the paracasein. The rennet clotting of milk is thus a two-stage process, first considered physical by LINDET and AMMAN 6), colloidal by KREIDL and NEUMANN 7), adsorption by MELLANBY 8), chemical by BOSWORTH 9) and physico-

The mechanism of milk clotting.

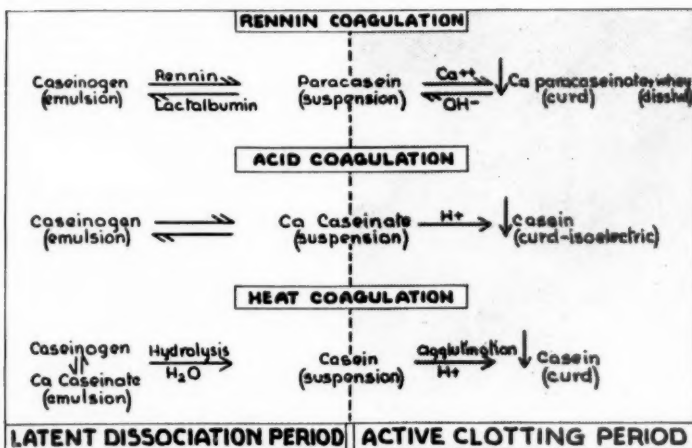


Fig. 3.

chemical by PALMER and RICHARDSON 10). We have studied the changes occurring during coagulation by applying the technique developed for following the course of blood clotting.

### Preparation of Components of Clotting System.

Casein was prepared as a base-free protein by the method of L. L. VAN SLIKE 11) which yielded a snow white powder readily dispersed in alkali.

Calcium caseinate solution was prepared by dissolving 15 gm. of pure casein in sufficient lime water to give a pH 8.0. The solution was neutralized to pH 6.5 with 1 %  $\text{H}_3\text{PO}_4$ , 2.5 cc

0.1 M  $\text{CaCl}_2$  added and then diluted to 300 cc. It gave a 5 % artificial milk of pH 6.5 preserved with 0.1 cc octyl alcohol and 0.1 cc toluol.

Paracasein was prepared as a modified base-free casein from skim milk warmed and passed through a supereentrifuge. The milk was then dialyzed free from soluble salts in collodion bags, diluted with an equal volume of  $\text{H}_2\text{O}$  and held at  $30^\circ\text{C}$ . for a half hour in presence of rennet solution. On cooling to  $20^\circ$  paracasein was isolated and purified by the method used for casein. The yield was a fine white powder readily dispersed in alkali.

Rennin was obtained from rennet extract prepared fresh from calves' stomachs preserved with NaCl, boric acid and thymol, dialyzed free from Cl and filtered. 1 cc. of a 1 % solution gave clot in 15 minutes added to 100 cc. cow's milk at  $40^\circ\text{C}$ .

Buffer Solution was prepared by adding N/15 phosphate solutions according to SÖRENSEN. A mixture of 4 volumes of the primary phosphate and 1 volume of secondary phosphate gave pH 6.3 confirmed potentiometrically.

Clotting Time. A definite amount of milk was placed in a test tube, rennet added, the tube inverted twice, placed in a water bath at  $38^\circ\text{C}$ , and the time recorded. The tube was then tilted from time to time and when the milk failed to flow as a fluid the duration was taken as the clotting time.

#### (A) Effect of Concentration of Milk Components on the Rate of Coagulation.

The clotting time of milk varies with concentration of each of the substances involved in the process. None react at the same time, nor at the same rate. A latent stage precedes the clotting stage and each milk component involved reacts accordingly in this heterogeneous system. Expressed mathematically, the rate of clotting is a function

$$-\frac{dC}{dt} = f [\text{Caseinate}] [\text{Rennin}] [\text{Ca}^{++}] [\text{H}^+]$$

of caseinate, rennin, calcium ion concentration and pH. The role of each of these variants in relation to milk clotting time was determined by maintaining all others constant.

(1) Variations in the *volume* of the medium may affect the velocity of reaction. The clotting constituents were prepared in gradually increasing amounts but with the same concentrations in each system. The clotting time was practically the same for each preparation. Apparently each of the clotting constituents react quantitatively upon one another according to chemical equilibrial relationships.

Table 1.

Relation between Clotting Time and Volume Variation.

Clotting System at 37° C. 5 % Calcium Caseinate 25 cc. 1 % Rennin 0.2 cc.		
Vol. Increase	0.2 N CaCl <sub>2</sub> cc.	Clotting Time min.
× 1	5	160
× 2	10	165
× 3	15	168
× 4	20	162
× 5	25	165

(2) *Dilution* impedes velocity of clotting. The effect on milk was determined by adding increasing amounts of water to one series of clotting systems and finally adding large amounts of water to effect extreme dilution. While the clotting time diminishes rapidly, the rate is less than the degree of dilution. In fact beyond 1:100 the clotting time is practically constant. (Fig. 4). The tough curd formed in the concentrated clotting system gives way to a gelatinous curd in the dilute system, then to a flocculent and finally to a gritty in extreme dilutions. This effect on the character of the curd is due particularly to dilution of calcium ions.



Milk clotting power at various dilutions.

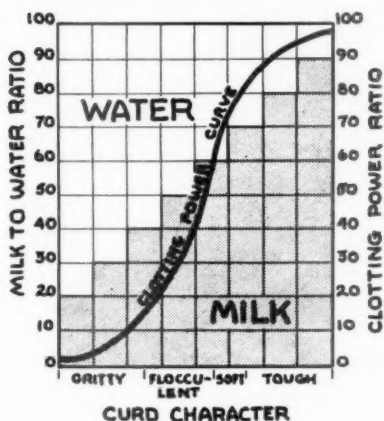


Fig. 4.

Table 2.

Relation between Clotting Time of Milk and Moderate Dilution.

5 % Calcium Caseinate 25 cc.; 0.2 N $\text{CaCl}_2$ 5 cc.; 1 % Rennin 0.2 cc.									
Milk . . . . .	100	90	80	70	60	50	40	30	20
Water . . . . .	0	10	20	30	40	50	60	70	80
Clotting Time . .	200"	210"	220"	250"	310"	570"	1110"	2500"	5000"
Clotting Power . .	100	96	91	80	65	35	18	8	4

Table 3 gives also the logarithmic values for each dilution and the clotting times respectively. The logarithmic curve (Fig. 5) indicates an autocatalysis wherein rennin is reformed after reaction in the more concentrated clotting systems. And the tangent of the curve before becoming asymptotic is a measure of rennin reformation. The horizontal curve indicates the prolonged but constant clotting time for spontaneous souring at every dilution. The curd tension varies inversely with the clotting time and the character of the curd as indic-

Table 3.

Relation between Clotting Time of Milk and Extreme Dilution.

Clotting System at 37° C.; 5 % Calcium Caseinate 25 cc. 0.2 N CaCl <sub>2</sub> 5 cc.; 1 % Rennin 0.2 cc.			
Water Added cc.	Clotting Time min.	Curd	log v   log t
0	3	Tough	
2	5		
4	20	Gelatinous	
6	31		
8	38	Soft	0   0.58
10	46		1   1.67
100	210	Flocculant	2   2.32
1000	260		3   2.42
10,000	210	Gritty	4   2.38

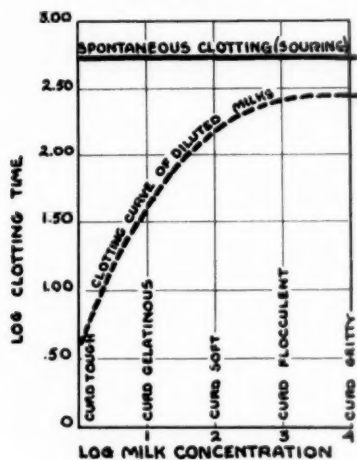
Time relations between milk clotting and spontaneous clotting  
at various dilutions.

Fig. 5.

ated. — Similar relationships are graphed for the clotting of milk diluted with water in various proportions.

(3) Rennet concentration markedly affects the rate of milk clotting. Rennin splits caseinogen into paracasein,  $H^+$  increasing the velocity of cleavage but  $Ca^{++}$  being unnecessary for this first stage in the clotting process. Table 4 gives the data for the clotting systems graphed in Fig. 6. With relatively large amounts of rennet, the clotting time is practic-

Relation between milk clotting time and concentration of rennet casein and calcium.

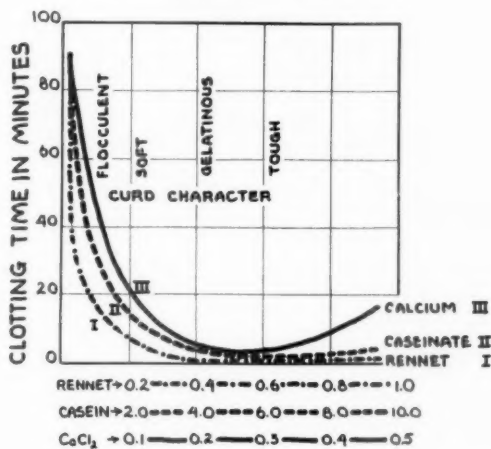


Fig. 6.

ally proportional to the rennet content. But with relatively small amounts of rennet the clotting times are prolonged rather indefinitely. There is an inverse proportionality between the amount of rennet added and the resulting clotting time. In other words the clotting time is a logarithmic function of the rennet concentration. The character of the curd likewise varies with the rennet concentration — tough with rapid clotting times and flocculant with slow rates of clotting and small concentrations of rennet. The general equation maintains

$$(\text{Rennet Concentration}) \cdot (\text{Clotting Time}) = \text{Constant.}$$

Table 4.

Relation of Rennet Concentration to Clotting Time.

Clotting System at 37° C. 5 % Calcium Caseinate 25 cc. 0.2 N CaCl <sub>2</sub> 5 cc.	
1 % Rennet	Clotting Time Sec.
0.05	650
0.1	290
0.2	180
0.4	95
0.6	70
0.8	50
1.0	40

(4) Caseinate concentration is a determining factor in milk clotting. Experiments were set up maintaining all clotting constituents in each solution but varying the calcium caseinate content (Table 5). The concentration-time curve (Fig. 6) parallels that of rennin. A definite chemical relationship exists therefore between caseinate and rennin for the course of clotting is quantitatively dependent upon their respective concentrations. The general equation maintains

$$(\text{Caseinate concentration}) \cdot (\text{Clotting time}) = \text{Constant.}$$

(5) Calcium Ion concentration modifies the course of milk clotting. Addition of calcium chloride decreases the pH of the synthetic mixtures as well as of milk. A millimol of CaCl<sub>2</sub> per liter reduces the pH by one unit. Calcium ions are necessary only for the second stage of clotting for rennin splits caseinogen into paracasein without the presence of calcium ions. If calcium is precipitated by adding sodium oxalate to milk or a synthetic milk mixture clotting does not occur on addition of rennin. If this solution is allowed to stand

Table 5.

Relation between Caseinate Concentration and Clotting Time.

Clotting System at 37° C. and pH 6.0. 1 % Rennin 0.2 cc.		
5 % Calcium Caseinate cc.	0.2 N CaCl <sub>2</sub> cc.	Clotting Time min.
5	1	60
10	2	32
20	4	17
30	6	10
40	8	8
50	10	6
60	12	5
70	14	5
80	16	4
90	18	4
100	20	2

for an hour, then boiled to destroy rennin and CaCl<sub>2</sub> added, clotting occurs. Rennin therefore acted upon casein without the presence of calcium. Any electropositive ion can replace calcium ions. Solutions with increasing amounts of molal calcium chloride were prepared for clotting time determinations (Table 6). Addition of Ca<sup>++</sup> affects the state of aggregation and appearance of milk. It increases in whiteness prior to precipitation. The smaller the calcium ion concentration the greater the clotting time. This inverse proportionality maintains until 0.3 N calcium chloride when further increases in calcium ions actually prolong the clotting time (Fig. 6). Generally however the condition

$$(\text{Calcium Ion Concentration}) \cdot (\text{Clotting Time}) = \text{Constant.}$$

Table 6.

Relation between Calcium Ion Concentration and Clotting Time.

Clotting System at 37° C. and pH 6.5. 5 % Calcium Caseinate 25 cc. 1 % Rennin 0.2 cc.	
Aq. $\text{CaCl}_2$ N	Clotting Time
0.01	91
0.03	72
0.05	50
0.07	32
0.09	20
0.11	15
0.13	12
0.15	7
0.20	4
0.40	1

Changes in pH during milk clotting.

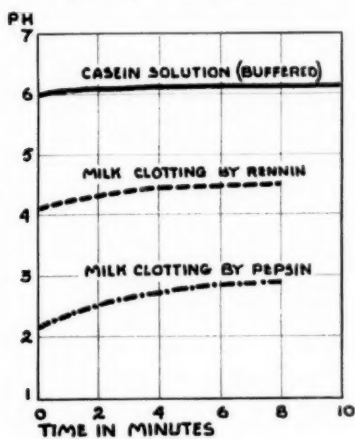


Fig. 7.

(B) **The Effect of Hydrogen Ion Concentration on Milk Clotting.**

The hydrogen ion concentration is a determining factor in adapting milk for infants. It involves a consideration of the pH of milk as well as of infants' gastric juice. Slight changes in pH may produce marked effects upon the ultimate digestion of milk. The initial effect of hydrogen ions upon milk proteins is hydrolytic. In the presence of gastric enzymes the reaction becomes greatly accelerated. And on increasing the hydrogen ion concentration the milk proteins are coagulated. We have followed the course of clotting on varying the pH of milk and studied the phenomena associated with milk clotting throughout the physiologic range of pH. The experiments were carried out at 37° C. in a thermostat and pH measurements made with a quinhydrone electrode except in cases where the pH was varied with standard buffer solutions.

(1) *Changes in the Hydrogen Ion Concentration During Clotting.*

The pH of each of the clotting components was measured as a basis for comparison with the final pH of the mixture and the pH changes effected during clotting. Once the initial equilibrium cH value was established the changes in cH were followed potentiometrically at definite time intervals. An initial short range clotting period of the buffered synthetic clotting system showed no change in pH during coagulation. On measuring the cH during the clotting of the casein system without added buffer solution, the variation in cH was slight and indefinite. A cH study during the rennet clotting of milk also showed no change in cH at about pH 6.0 within the range of maximum rennet activity. But on studying similar solutions at more acid pH using pepsin, a small but definite diminution in cH maintained (Table 7). Apparently the high buffer action of milk at about pH 6.0 obscures any change in cH during rennin clotting. But the low buffer value of milk

at pH 2.0 does not interfere with the small cH change during pepsin clotting. The change in cH during clotting represents a continuous phenomenon (Fig. 8). The rate of diminution

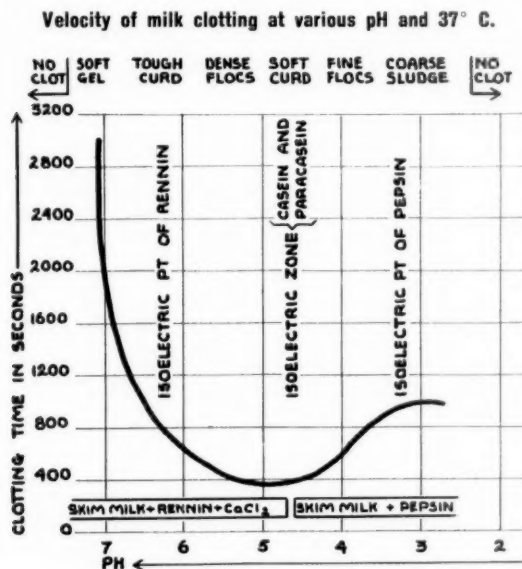


Fig. 8.

of hydrogen ions is great at the first intervals but gradually falls off an asymptotic limit. The paracasein formed adsorbs  $H^+$  in the process at least by pepsin clotting.

*Table 7.*  
**pH Change during Clotting.**

Time min.	Casein Solution	Milk — Rennin	Milk — Pepsin
0	6.0	4.1	2.2
2	6.0	4.2	2.5
4	6.1	4.4	2.6
6	6.1	4.5	2.7
8	6.1	4.6	2.8
10	6.1	4.6	2.8



(2) *Limits and Optimum of pH for Milk Clotting.*

That alkalis prevent the clotting of milk is generally known. But the rate of clotting, the degree of clot formation and the character of the clot are greatly affected by pH. These factors are particularly significant for gastric digestion. Since milk may be precipitated by proteolytic enzyme or by an acid, both types of coagulation were studied. The pH of synthetic clotting solutions was maintained by standard buffer solutions, the pH of milk adjusted with HCl or NaOH and controlled potentiometrically.

Milk coagulates spontaneously at various pH zones of acidity. They pertain to skimmed or whole milk although the pH values are clearer for fat-free milk. Casein precipitates at its isoelectric point about pH 4.7 from both milk and casein solutions. On the acid side of this pH forms insoluble casein salts, the maximum precipitation appearing between 2 and 3 (Table 8). On the alkaline side of the isoelectric point casein forms relatively soluble metal caseinates.

*Table 8.*

## Spontaneous Coagulation of Milk.

pH Range	Buffer Solutions	Coagulation pH	
		Milk	Casein
1 —3.5	Glycocol—HCl	2.8	2.5
3.5—5.5	Acetate—Acetic	4.8	4.7
5.5—8.0	Phosphates	ppt. to 6.5 (added $\text{CaCl}_2$ )	—

In the phosphate buffer solution no coagulation appears unless  $\text{CaCl}_2$  is added to form calcium caseinate insoluble until about pH 6.5. Its solubility however, increases progressively with increasing pH. Addition of  $\text{Ca}^{++}$  is unnecessary below pH 4.7 because no calcium caseinate is possible since casein chlorides and the like are formed. The coagulation of a synthetic system at various pH media was observed at 37° C.

The pH zone of coagulation was rather limited between 6.0 and 6.5, fine opalescence appearing above pH 6.5 and coarse turbidity below pH 6.0 (Table 9).

Table 9.

## pH and Rennet Coagulation.

5 % Calcium Caseinate 25 cc. 1 % Rennin Solution 0.2 cc. 0.2 N $\text{CaCl}_2$ 5 cc.	
pH Buffered	Clot. Time
5.8	turbidity
6.0	8'
6.2	7'
6.4	10'
6.6	16'
6.8	opalescence

The rennet coagulation of skimmed milk showed a much wider pH range for clotting (Table 10). On the alkaline side of pH no clot formed. Paracasein has its charge increased and stabilized by  $\text{OH}^-$  as well as by other anions  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{CO}_3^{2-}$ ,  $\text{HPO}_4^{2-}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^-$ , citrates, etc. It is not due to precipitation of  $\text{Ca}^{++}$ . Clotting was greatly prolonged near pH 7.0 but as the pH increased the duration of clotting rapidly diminished. The optimum zone is about pH 6.0 which coincides with the range for complete conversion of casein to paracasein. The clot assumed the form of a gel soft in consistency near pH 7.0 and firmer with increasing pH until about pH 5.0 when the coagulation became coarse, apparently the result of acid precipitation. Since the maximum activity of rennin is about pH 6.0 it is not surprising that the acid nature of the coagulation becomes manifest at about pH 5.3 and failure of clot formation beyond pH 7.0 where rennin is destroyed and calcium paracaseinate is soluble. The region between pH 6.0 and pH 5.0 is transitional for both rennin and acid precipitation

respectively. The zone of rennin action is not an extension of the acid-precipitation. Indeed the precipitation zone with rennin is much broader than with acid alone. Rennet makes the possibility of precipitation much more certain than with the narrow optimum for acid precipitation. The rennet precipita-

Electrometric titration curves.

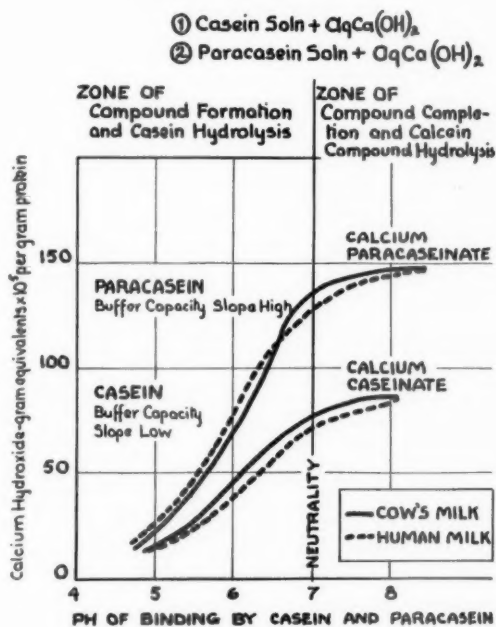


Fig. 9.

tion optimum of paracasein is near pH 6.2 while the acid precipitation optimum is near pH 4.7. The rennet clotting optimum at about pH 6.2 yields practically 100 % of clot while near the acid clotting optimum the rennet clot yield is nil. At about pH 5.0 half of milk is clotted with rennin.

Syneresis or clot retraction occurs with the rennin-clotted milk between pH 7.0 and 5.0. It becomes more marked toward

*Table 10.*  
pH and Milk Clotting.

Clotting System at 37° C. Skim Milk 25 cc. 1 % Rennin 0.2 cc. 0.2 N CaCl <sub>2</sub> 5 cc.	
pH	Clot Time sec.
5.0	300
5.3	400
5.7	420
6.0	460
6.2	600
6.4	850
6.6	1050
6.8	1300
7.0	1800
7.5	
Skim Milk 25 cc. Pepsin 1 cc.	
2.0	
2.2	1000
2.5	950
2.7	900
3.0	850
3.2	810
3.5	800
3.7	700
4.0	600
4.2	450
4.5	400
4.7	370

the isoelectric point of casein for in more acid media the clot is less stable in dispersion. The greater attraction between the coalesced particles squeezes out the liquid between them, the rate of such contraction increasing with the concentration. The properties of milk curd will be considered in a forthcoming study.

The coagulation of skimmed milk below pH 5.0 was determined with pepsin (Table 10). The clotting time assumes a minimum at about pH 4.8 but increases with rise in pH. The clotting duration appears greatest at about pH 2.7. With increased cH however the rate of coagulation becomes increasingly faster. On the acid side of the isoelectric point of casein the clot was granular and no syneresis was observed. While clotting time diminished at pH values below the broad maximum 2.5—3.0, clotting is inhibited below pH 2.0 (Fig. 9). Clotting time studies at higher temperatures indicate steeper gradients broadening at lower temperatures.

### (3) Isoelectric Points of Milk Clotting Components.

The inflection zones of the pH-time curve for milk clotting have been found consistent phenomena in these experiments (Fig. 9). The interpretation that pH 2.7 is coincident with the irreversible destruction of pepsin is untenable because pepsin clots milk throughout the acid range of pH. Theoretically pepsin acts most effectively on electropositively charged protein and rennin on the electronegatively charged constituents. Actually both enzymes clot milk in acid media, at the rate depending upon the pH milk. The contention that pH 6.5 marks the point of irreversible destruction of rennin is likewise untenable in terms of its function as a milk clotting agent.

The isoelectric point of pepsin was determined as pH 2.75 by NORTHRUP. I believe this extreme acid inflection point on the pH-time curve corresponds with a diminished activity of pepsin. Its electrical charge is apparently not a determining factor in its milk clotting function. We have found the corresponding inflection point for rennin clotting to coincide with our determined isoelectric point of rennin at pH 6.5. The center of the pH-time curve at the minimum indicates the isoelectric point of casein at pH 4.7. And the paracasein formed by the action of a proteolytic enzyme upon casein also shows an isoelectric point at 4.8 according to our determinations.

#### (a) *Determination of the Isoelectric Point of Paracasein.*

At the isoelectric point the characteristic properties of paracasein exhibit maxima and minima values. At a maximum are analytical purity, turbidity and surface tension lowering. At a minimum are viscosity, solubility, conductivity, ash content and osmotic pressure. Equal quantities of the prepared paracasein solution were added to the standard pH buffer series and the tubes in which the turbidity optimum appeared defined the isoelectric zone. Final determination of the value

was obtained by another pH series within the limits just formed in dilution of 1 part of paracasein to 10 of buffer solution. Shades of intensity were measured by a nephelometer devised by the author (12). The ultimate isoelectric point determined was pH 4.8. This differs but slightly from casein of cow's milk at pH 4.7. With increasing amounts of calcium content there were marked shifts in the isoelectric point to higher pH levels. YLPRO (13) found the caseins derived from milks of various species to show about the same isoelectric point but that of human milk to be 4.2. We found no difference in the isoelectric points of casein and paracasein obtained from fresh human milk compared with those of cow's milk.

(b) *Determination of the Isoelectric Point of Rennin.*

The electric charge carried by suspended colloidal particles can be readily demonstrated by studying their motion under the influence of an electric field. The particles migrate to the electrode of the opposite sign to that of the charge on the particles. This constitutes the phenomenon of cataphoresis. The direction of the movement of the particles can be reversed by suitable addition of acid or alkali depending upon the original sign of the electric charge. At a certain hydrogen ion concentration, therefore, there will be an indifferent point, the colloid particles showing no cataphoretic movement. At this so-called isoelectric point the potential difference between the particles and the medium is zero.

The cataphoresis method has been chosen for this determination because of the ill-defined chemical nature of rennin. It is a thioprotease, soluble in dilute acid, inactivated by alkali, non-coagulable by heat, diffusible through membranes on prolonged dialysis. Its physico-chemical potency in minute concentrations to the extent of one in two million parts in clotting milk favors an electrical property of determining its isoelectric point as the method of choice for accuracy. The cataphoresis observations were made of rennin solutions of

varying pH values. Rennin migrates to the anode if the solution is at a higher pH value than the isoelectric zone and to the cathode if at a lower pH value than that zone. We prefer to use the term isoelectric zone to isoelectric point because the observations pertained to an impure rennin. The absolute isoelectric point is not only a function of the pH but also of the nature of other ions adsorbed on the rennin or present in the solution. Adsorption of oppositely charged ions especially polyvalent ions modify the boundary electric charge of rennin. TAUBER and KLEINER (14) observed pH 5.4 for the isoelectric point of rennin in 50 % alcohol while RICHARDSON and PALMER found pH 6.9 in aqueous solution.

Of the two ways of measuring the velocities of particles the U tube method is more reliable than the ultramicroscopic observation of the migrations of single colloid particles in an electric field. The Coehn type of cataphoretic glass tube was used. Rennin solution was dialyzed in collodian tubes against running distilled water over night and the precipitate of the material was acidified with very dilute hydrochloric acid.

The migration of the rennin solution was observed at various pH values. Above pH 6.4 it migrated towards the anode and below pH 6.4 the charged rennin particles moved in the opposite direction. The rennin solution of pH 6.4 showed no movement in the electric field because of the presence of an equal number of + and — charges on the particles, indicative of the isoelectric point. An amber turbidity developed in the anode region due to the precipitation of impurities in the rennin. Despite traces of contamination, the value 6.4 approximates the true isoelectric point in aqueous solutions. The activity of rennin is regained after alkalization, the enzyme apparently not being destroyed by hydroxyl ions. Indeed if acidified, rennin clots milk again. The rennin activity in acids and alkalies is therefore reversible.

#### (4) Electrometric Titration of Milk Components.

HAMMERSTEN (15) defined two stages in rennet clotting. The first is the hydrolysis of casein to paracasein and the

second stage is the precipitation of the paracasein by the soluble calcium salts of milk. The autocatalytic nature of the clotting curve embodies these two stages — a latent period precedes the clotting period.

Differences between casein and paracasein have been definitely demonstrated. L. L. VAN SLYKE and A. W. BOSWORTH (16) showed that acid paracaseinate combines with twice as much base as acid caseinate. A. S. LOWENHAET (17) showed that paracaseinate coagulates more readily with cations than caseinate. On the other hand other investigators found the two forms of protein to be chemically identical in elementary composition, amino acid content and racemization values.

To determine the calcium-binding power of human and cow's milk casein and paracasein, electrometric titration curves were obtained. One percent protein solution in double distilled water was titrated with  $M\text{-Ca(OH)}_2$  and the pH measured potentiometrically and compared with the initial pH of the hydroxide (Table 11). The difference in the normality of the alkali for each titration gives the calcium bound to each gram of casein and paracasein respectively. The pH is only slightly altered by the successive addition of calcium hydroxide. More alkali is necessary for paracasein than for casein to effect the same change in pH; Therefore paracasein has the higher base binding capacity. The lower branch of each titration curve (Fig. 10) is practically a straight line, the slope of which represents the buffer effect of the mixture. Near pH 7.0 the curves bend rather sharply. Indeed a slight addition of calcium hydroxide produces a marked change in pH from 7 to 9. This corresponds to the end point of the titration, the completion of the calcium caseinate and calcium paracaseinate compounds respectively derived from both cow's and human milk.

Milk between the isoelectric point of casein and neutrality, contains caseinate incompletely formed. In this state casein is readily hydrolyzed by rennin producing paracasein. In the presence of calcium ions in milk some calcium paracaseinate is formed. This compound is less completely formed than calcium caseinate and is less stable as is evident from the titration



curve. Because of the greater calcium binding capacity of paracasein and the greater degree of unsaturation of paracasein with calcium, a small calcium ion concentration present in milk suffices to neutralize the electronegatively charged paracasein particles with consequent precipitation.

Solubility products of calcium compounds at various pH.

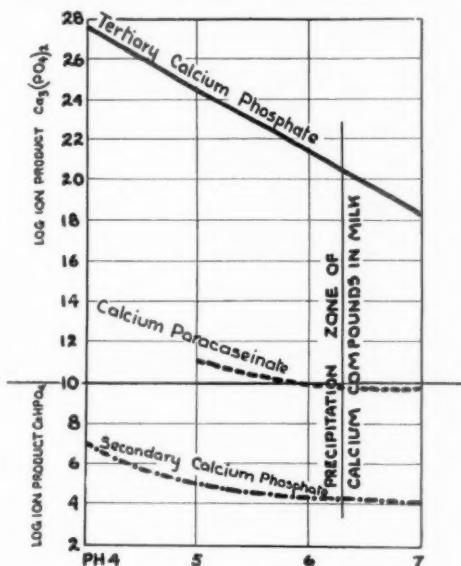


Fig. 10.

But paracasein is relatively concentrated in milk and does not flock out of solution as do insoluble precipitates. Instead the precipitation remains dispersed in milk, enmeshed with water, fat and calcium phosphates in the form of a gel or clot. Between pH 5.0 and 7.0 there is a zone of minimum solubility of paracaseinate and the secondary phosphate of calcium as will be seen below. At about pH 6.0 is the optimum for rapid clotting with rennin in the presence of calcium ions, thus coinciding with the zone of complete conver-

sion of casein to paracasein. Above pH 7.0 where calcium caseinate is completely formed no conversion into paracasein takes place. This has also been observed by R. GALLAY (18), failure of action being independent of inactivity of rennin in alkaline media. The partial hydrolysis of casein into paracasein is acid solution, the two substances differing in solubility and calcium-binding capacity. Uncombined casein also differs in solubility from uncombined paracasein, the one being about 7 mg. N/liter and the other about 6.5. As an acid paracasein is stronger than casein.

Table 11.

## Electrometric Titration.

1 % Protein Solution — $\text{Ca}(\text{OH})_2$				
$\text{Ca}(\text{OH})_2$ gm. equiv. $\times 10^{-5}$	Casein		Paracasein	
	Cow's milk	Human milk	Cow's milk	Human milk
10	4.90	4.92	4.80	4.75
20	5.15	5.25	4.95	4.85
30	5.50	5.60	5.20	5.10
40	5.90	6.00	5.40	5.30
50	6.05	6.30	5.70	5.60
60	6.40	6.55	5.90	5.80
70	6.80	7.00	6.05	5.90
80	7.20	7.80	6.20	6.00
90	—	—	6.30	6.10
100	—	—	6.50	6.40
110	—	—	6.55	6.55
120	—	—	6.70	6.80
130	—	—	6.90	7.10
140	—	—	7.15	7.50
150	—	—	8.40	8.40

## 5) Insoluble Compound Formation in Milk.

Milk coagula differ in physical character depending upon the pH-floccular below pH 4.0, coarse in the isoelectric zone, gelatinous above pH 5.0 and non-existent in alkaline solutions. The mechanism differs at each pH range because of the different state, solubility and concentration of the clotting components of milk (Table 12). All are electrolytes whose conditions for precipitation ultimately depend on the concentration of ions and molecules with respect to saturation at the respective pH. If the ion product is greater than the solubility constant there is supersaturation and subsequent precipitation.

Table 12.

Milk Compounds Precipitated at Various pH.

pH 2-5	pH 5-7	pH 7-9
Casein salts	Calcium paracaseinate	Calcium paracaseinate
Paracasein salts	$\text{CaHPO}_4$	$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$

(a)  $\text{CaHPO}_4$ .

The ion product  $\text{CaHPO}_4 = [\text{Ca}^{++}] [\text{HPO}_4^-]$ .  $\text{Ca}^{++}$  concentration = 2.5 millimols/liter at pH 7.0 and  $\text{CO}_2$  10 vol.% (19). Concentration of the secondary phosphate calculated from the total phosphate, pH and dissociation constant of  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (20) = 0.25 M.  $\therefore [\text{Ca}^{++}] [\text{HPO}_4^-] = 1 \times 10^{-4}$  at pH 7.0. Similarly can the ion-products be calculated for other pH values. Correction has been made for the ionic strength of milk according to BJERRUM. From the table of these calculated values it is evident that the solubility product is smallest in acid solution increasing gradually with rise in pH (Table 13).

Milk is therefore highly saturated with  $\text{CaHPO}_4$  between pH 6.0 and 7.0 where the inflection point for solubility product curve commences. Indeed, milk is 2-3 times as saturated with  $\text{CaHPO}_4$  between pH 6.0 and 7.0 with respect to the normal solubility product constant. Precipitation of  $\text{CaHPO}_4$  is therefore greatest at this pH range (Fig. 11).

## Types of acid formation in cow's milk.

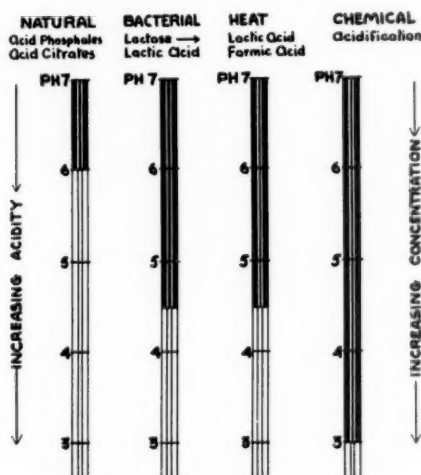


Fig. 11.

Table 13.

Solubility Products of the Calcium Phosphates at Various pH.

pH	Log $[Ca^{++}][HPO_4^-]$	Log $[Ca^{++}]^3[PO_4]^{2-}$
4	-6.1	-27.5
5	-5.5	-25.0
6	-4.5	-22.0
7	-4.0	-18.0

(b)  $Ca_3(PO_4)_2$ .

Calculation of the ion product  $(Ca^{++})^3(PO_4)^{2-}$  was made from the total phosphate, and the tertiary dissociation constant (21) and corrected for the ionic strength of milk. The variations of the solubility product with pH was calculated in the same manner as for  $CaHPO_4$ . The ion product is small in acid media increasing gradually with rise in pH (Table 13).

More marked are the changes in  $K$  per unit pH than for  $\text{CaHPO}_4$ . And no inflection point appears until alkaline media are reached (Fig. 11).

The solubility of tertiary calcium phosphate in milk is exceeded when the pH approaches 6.0. The degree of saturation rises five times between pH 6.0 and 7.0. The initial turbidity of milk coagulation is apparently due to the formation of secondary and tertiary calcium phosphates whose insolubility begins to decrease rapidly beyond pH 6.0.

(c) *Calcium Paracaseinate.*

Determination of the solubility of calcium paracaseinate becomes more difficult. The question whether or not proteins possess a definite solubility in water is difficult of solution. Casein and paracasein are very slightly soluble in water and when this limit of solubility is overstepped they precipitate. Chemical combination with water complicates true determinations. Base- and acid-free casein and paracasein are insoluble in distilled water. But in water containing a base their solubilities are limited by the quantity of base contained in the water and not by the volume of water. Caseinates of the alkalies are soluble in water except the calcium caseinates and paracaseinates. The solutions are viscous, glairy and gelatinous until the enmeshed water and salts are separated.

Casein and paracasein bind base more readily than acid. Indeed, in order to obtain a solution of a casein salt it is necessary first to dissolve the casein in dilute alkali and then add acid in excess of that necessary to neutralize the base and sufficient to redissolve the freshly precipitated casein. The gradual shift in pH from that of milk to the gastric acidity in the stomach accelerates the solution of protein for digestion.

Calcium caseinate contains  $90 \times 10^{-5}$  equivalents of base per gram of casein according to the titration curve. It is insoluble in  $\text{H}_2\text{O}$  but dissolves in solutions of  $\text{NaCl}$ ,  $\text{KCl}$ , etc. owing to the exchange of bases, with the formation of soluble

caseinates of the alkalis. Similarly calcium paracaseinate binds  $150 \times 10^{-3}$  equivalents of base per gram of paracasein. It is more insoluble in water in the presence of excess of calcium ions. Indeed, the less the calcium bound to paracaseinate, below pH 7.0, the smaller the amount of calcium ions necessary to bring about complete precipitation. This precipitation is still more readily accomplished at higher temperatures but it precipitates at lower temperatures more readily and more completely than calcium caseinate.

T. B. ROBERTSON found that the total equivalent concentration of calcium proteinate may be expressed in terms of the electrical conductivity its solubility as the sum of two factors, the first directly proportional to the conductivity, being equivalent concentration of the dissociated part of the caseinate and the second directly proportional to an exponent of the electrical conductivity, being the undissociated part of the electrolyte. For calcium caseinate the calculated solubility product become  $1 \times 10^{-8}$  and for the paracaseinate about  $1 \times 10^{-9}$ , which parallel the values calculated for the titration curves. Hence calcium paracaseinate readily precipitates from milk on both acid and alkaline sides of neutrality. The relative proportions of insoluble phosphates and paracaseinate appearing in the solid phase or clot must be evaluated from physico-chemical considerations.

*Table 14.*

Solubility Products of the Calcium Compounds.

Compounds	Values for 37° C., pH 6.0 Corrected for Cation Concentration of Milk
$\text{CaHPO}_4$	$10^{-4.5}$
$\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$	$10^{-21.5}$
Ca Paracaseinate	$10^{-9}$

(6) **The Acid Coagulation of Milk.**

The acidity of milk is either natural or developed, the former being acidity when freshly-drawn and the latter being

that developed by bacterial action on standing. The natural acidity ranges from pH 6.5—6.8 and that developed results from lactic acid formation not present in fresh milk. The pH of fresh milk is determined by reactions occurring between bases, acids and proteins.

Amount of acid required for coagulation of raw and boiled milk.

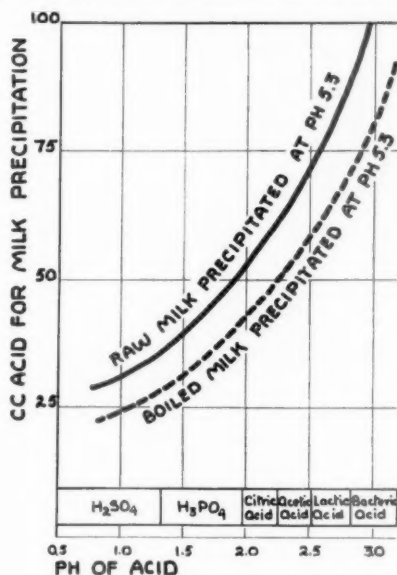
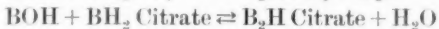


Fig. 12.



Where B is the equivalent of strong base. Since the total base is equivalent to .077 N and acid .061 N, the difference .016 N of base combines to form proteinates (Fig. 1). Acidity developed on standing increases the specific gravity of milk which is accompanied by appreciable increases in the concen-

tration of all constituents. Milk also becomes acid on heating due to the formation of lactic and formic acids. The types of acid formation in milk and the resulting pH range are given in Figure 12.

*Spontaneous souring* of milk under the influence of micro-organisms results in slow curd formation. Within 48 hours

Velocity of milk clotting and percentage of curd formation at various temperatures.

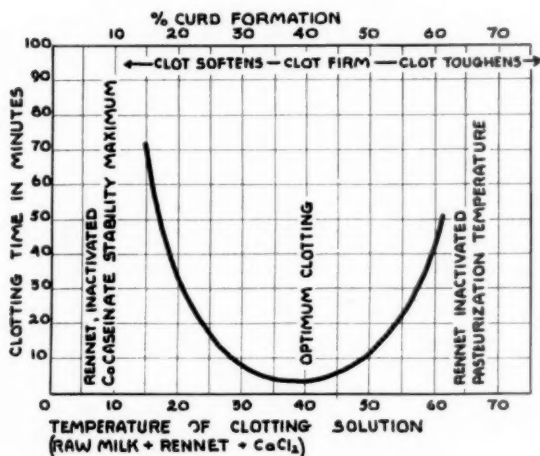


Fig. 13.

there is a gradual transformation of a fourth of the lactose into lactic acid at room temperature. There is a homogeneous setting of the coagulum throughout the volume of milk. The process begins at about pH 5.3 and as the  $H^+$  concentration increases with lactic acid formation the insoluble  $CaHPO_4$  shifts to the soluble  $Ca(H_2PO_4)_2$  and calcium caseinate and casein precipitate. But as pH decreases more casein precipitates and less Ca is bound as the isoelectric point 4.7 is reached. The zone for casein precipitation ranges from pH 5.3 downward. The soft gel formed exudes no serum i.e., syneresis does not occur.



*Table 15.*  
Acid Coagulation of Milk.

Amount of 1 % Acids Required to Initiate Precipitation of 100 cc. Raw and Boiled Milk at the pH's Indicated					
1 % Acid	pH of Acid	Cc. Acid Required		Precipitation pH	
		Raw Milk	Boiled Milk	Raw Milk	Boiled Milk
0.16 M Acetic	2.2	51	48	5.3	5.3
0.11 M Lactic	2.7	86	74	5.4	5.4
0.28 M HCl	0.6	62	55	5.3	5.3
0.10 M $H_3PO_4$	1.6	40	35	5.3	5.2
0.10 M $H_2SO_4$	0.9	26	22	5.3	5.3
0.11 M Butyric	2.9	95	82	5.4	5.3
0.05 M Citric	2.2	54	45	5.3	5.4

*Artificial acidification* of milk rapidly precipitates the casein curd. The casein separates as flakes enmeshed with fat globules. And the nearer the isoelectric point the more cream is dragged down with the curd. Unlike spontaneous souring the curd formed is more compact. It is non-retractile but milk serum with phosphates and calcium caseinate separate leaving relatively pure casein. This differs also from rennet coagulation in minimum mineral content enmeshed by acid precipitation.

The greater the  $H^+$  activity of acid the less required for initiating casein precipitation (Table 15). With  $H_3PO_4$  however more is necessary in proportion to other acids because as a constituent of milk it forms addition compounds before precipitating casein. Whatever the acid used, coagulation is initiated at about pH 5.3 and increases until 4.7, the isoelectric point of casein is reached (Fig. 14). Contrary to the accepted notion for casein precipitation there is a broad zone rather than a point of coagulation. The concentration of acid required for precipitating casein is inversely proportional to the dilution of milk because of the stoichiometric behavior of casein with acid. Less of any acid is required to precipitate

boiled milk than raw milk. The explanation for this difference will be given later.

Base-free casein is insoluble precipitating at about pH 5.1 on addition of acid. But casein of milk precipitates at about 5.3. If the milk is oxalated to remove calcium, casein precipitates

**Velocity of clotting of pre-heated milk with rennet and calcium chloride  
at 37° C.**

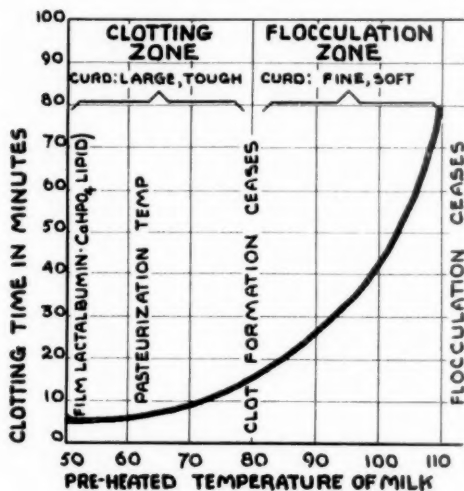


Fig. 14.

pitates at about 5.2. Therefore, in the presence of  $\text{Ca}^{++}$  less  $\text{H}^+$  is necessary to initiate precipitation of calcium. In contrast with insoluble H casein, Ca caseinate is slightly soluble. And the more  $\text{H}^+$  added the greater the  $\text{Ca}^{++}$  liberated and the more dissociated the casein compound. The  $\text{H}^+$  role is dual. It precipitates casein and activates rennin. But it also dissociates Ca caseinate, hinders the precipitation of casein and indirectly weakens rennin activity.

(C) Effect of Temperature on Milk Clotting.

The heating of milk produces deep-seated physico-chemical changes. Pasteurization initiates the changes and boiling for any length of time brings the effects to completion. Between this temperature range we studied the relation to the clotting process. The heat coagulation of milk per se is a problem distinct from the coagulation of heated milk by rennet.

Comparative rennet requirement for clotting of raw and boiled milk between pH 6 and 7 at 38° C.

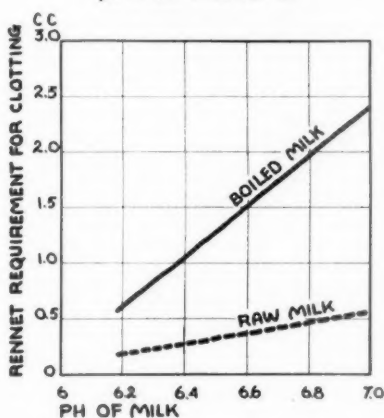


Fig. 15.

To determine the relation between clotting time and temperature, a series of clotting solutions were prepared by adding constant amounts of rennet and calcium chloride solutions to fresh skim milk. The optimum temperature for milk clotting by rennet is about 40° C. The rate of clotting diminishes rapidly on both sides of this optimum, expressed by a typical parabolic curve. The limits of clotting are defined by about 10° and 65° C. respectively (Fig. 15). At the former temperature rennet is inactivated and the micellae of caseinates are most stable. At the upper temperature limit corresponding to the point of pasteurization rennet is again inactivated.

Ultramicroscopic examination of skim milk and rennet kept separately at 40° C. indicated less particles visible than of the same solutions at room temperature. In other words the greater the degree of dispersion of the particles contributes to a maximum frequency of collisions necessary for precipitation. The diminishing activity of rennet at higher temperatures mars Brownian movement, favorable for the clotting process. Mathematical analysis of the data will be given elsewhere. The temperature coefficients of the rate of clotting were too great to conform to values for homogeneous or heterogeneous systems. The results conform to the empirical equation of Arrhenius establishing a relation between temperature effects and rates of reaction in irreversible systems.

The character of the clot varied with the clotting temperature. The curd was soft at low temperatures and hard at higher temperatures. But this was found to be not a property of the temperature but rather of the amount of paracaseinate precipitated. As little as 10 % of milk was clotted at 10° C. while about 60 % was formed at about 60° C. At body temperature less than half of the milk caseinate is clotted.

The clotting time — temperature relationship established applies to raw milk. As is well known, clotting is greatly retarded when rennet is added to boiled milk. Milk heated to various temperatures was the clotting medium to which constant amounts of rennet and calcium chloride were added at 38° C. The higher the temperature of the pre-heated milk the longer the clotting time. Indeed milk heated above 110° C. produced no clot (Fig. 16). The character of the curd differed with low- and high-temperature pre-heating. In the former a tough clot was obtained while in the latter flocculi formed. The transition temperature is about 85° C.

Differences in the clotting of raw and boiled milk appear also with respect to the rennet requirement. Boiled milk required more rennet for clotting than raw milk. And the amount increased with increasing pH between 6.0 and 7.0. Indeed, boiled milk requires anywhere up to five times the amount of rennet necessary to clot raw milk at the same pH.

But boiling milk increases  $H^+$ . Yet more rennin is necessary even though the enzyme is more potent in acid media.

Heating milk precipitates small amounts of the calcium content as tertiary calcium phosphate. There is an hydrolysis of calcium caseinate precipitating casein which adds to the opacity. Heating also increases the acidity from action on lactose. These factors tend to soften the milk. Milk at room temperature and pH 6.5 heated to  $110^\circ C$ . develops a pH of about 6.0. The change in acidity is not only due to acid formation from lactose but as well from the shift towards acid side of hydrolysis of the calcium phosphates, i.e.  $3 CaHPO_4 + Na_2HPO_4 \rightarrow Ca_3(PO_4)_2 + 2 NaH_2PO_4$ . The loss of  $CO_2$  on heating lowers the solubility of the calcium phosphates. A more marked effect of heat is to increase the electric charge on the caseinate micellae and their velocity. Rennin reduces this charge in raw milk preceding coagulation. But the potential of rennin is not sufficiently great to effect this in heated milk. Therefore more calcium ions are necessary to bring about more rapid clotting of pre-heated milk.

#### (D) Changes in Viscosity during Milk Clotting.

Milk clotting is characterized by striking changes in the physical characteristics of milk. The changes were detected from moment to moment by viscosity measurements. The procedure was twofold. The latent period from the time of mixing to the time of gelling was followed by a modified Scarpas viscosimeter 22). The clotting period was measured by a specially devised torsion viscosimeter 23) based on the principle of torsion of concentric cylinders (Fig. 16). The results for the entire clotting period were calculated combining the values obtained from the two apparatus by initial calibration of one in terms of the other.

A synthetic clotting system was used in these studies as indicated in Table 16. The change in viscosity was rather small. But the clotted product of the measured solution consisted of separate fibrils in comparison with the control.

Apparently the stirring, shearing and flow through the capillary tube of the viscosimeter deformed the aggregates. The procedure pursued was to measure the viscosity of separate samples of the same preparation after various time intervals elapsed.

Viscosity changes during milk clotting are given in Figure 16. At first the viscosity increased very slowly. But at the point of clot formation viscosity rose markedly unto a maximum beyond which syneresis began and the viscosity

#### Changes in viscosity during rennet coagulation of milk.

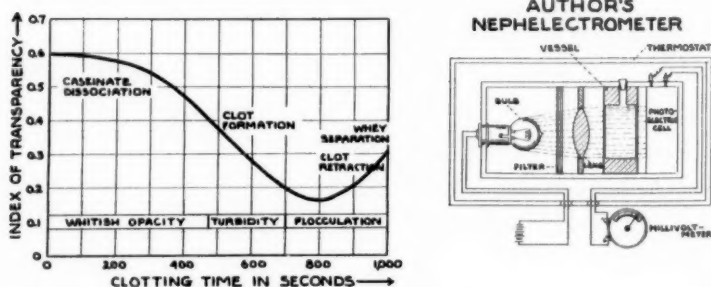


Fig. 16.

decreased again. The viscosity changes at lower pH values of the synthetic milk systems were of the same general type but the maxima attained became of less magnitude. Evidently increase in  $H^+$  lowers viscosity throughout the clotting course of milk. Rise in temperature decreases the viscosity. Striking are the two stages of clotting — the latent period and the clotting period. The first enzymic phase takes 60 % of the time required to develop the curd during the second aggregation phase. Syneresis is the aftermath. With increasing  $H^+$  both phases are accelerated.

#### (E) Changes in Translucency of Milk during Clotting.

Bluish white milk whitens in the course of rennet coagulation. The translucent solution becomes whitish opaque,

Table 16.

## Viscosity during Clotting.

Clotting System at 25° C. at pH 6.4.	
5 % Ca Caseinate 100 cc.	
0.2 N CaCl <sub>2</sub> 5 cc.	
X 15 Phosphate Buffer Solution 10 cc.	
1 % Rennin Solution 0.2 cc.	
Time sec.	Viscosity units
0	1.50
100	1.50
200	1.50
300	1.55
400	1.60
500	1.80
600	3.50
700	8.00
800	7.80
900	6.50
1000	5.60

then thick and finally flocculant. These changes in the degree of translucence reflect parallel changes in degree of aggregation of milk. Because nephelometric methods are subject to errors of personal equation a new apparatus was devised (24).

The author's nephelometer of (a) standard intensity lamp whose rays are emitted parallel by means of a convex lens, (b) parallel-faced cuvette containing milk and through which rays pass, (c) a photo-electric cell connected to a millivoltmeter. The three parts of the assemblage are placed in a thermostat and changes in degree of translucence or opalescence are measured directly on an arbitrary millivoltmeter scale without.

A striking parallelism is observed between changes in translucency and those in viscosity during milk clotting. Both are autocatalytic. The two stages of the clotting process are

clearly differentiable as indicated in Figure 17. The first stage of clotting involves a chemical transformation of lyophilic caseinate solution into the lyophobic state through the action of rennin. Stable caseinate of milk has been made less stable by the formation of electronegative paracaseinate. These par-

Changes in viscosity during rennet coagulation of milk.

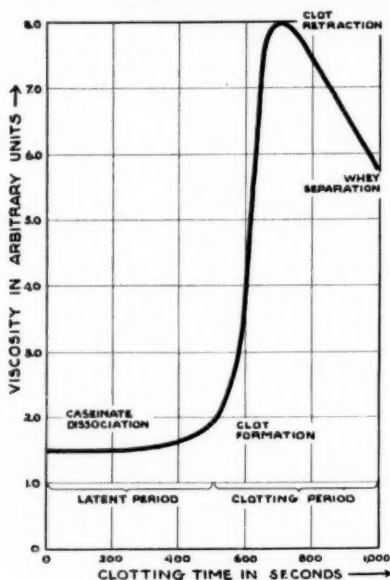
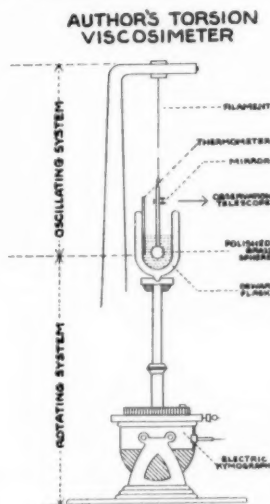


Fig. 17.

ticles are in a state of vigorous motion approaching one another rapidly, as evinced by ultramicroscopic observation. But the spheres of their electric potential do not penetrate one another on account of their charges of equal sign. These prevent the action of superficial forces at the boundary of the particles and so they cannot unite.

The second stage of clotting involves the neutralization of electronegative paracaseinate by calcium ions. Already the paracaseinate is an unstable suspensoid readily deprived of its





charge. The solubility product constant of calcium paracaseinate is readily exceeded and flocculation takes place. Its gel nature suggests the aggregation of strongly hydrated particles holding a large amount of water enclosed between the coagulated flakes forming the so-called micellae. Milk clotting is determined by the probability of collision and the probability of adhesion, the former depending mainly on the concentration and temperature and the latter upon the electric charge and hydration.

Acid coagulation of milk likewise involves the transformation of caseinate from the lyophile to the lyophobe state. And once the pH is within the isoelectric zone of casein precipitation takes place in the form of a non-retractile clot. Heat coagulation of milk involves a hydrolysis of caseinate associated with a gradual increase in the hydrogen ion concentration. The caseinate lyophobe is opalescent, the protein having suffered an internal rearrangement. This sol is more readily flocculated by the electro-positive ions, hydrions, calcions, etc. Within the isoelectric zone casein is precipitated in the form of a fine curd. Active cations of high valency displace the optimum flocculation towards the alkaline side of the isoelectric zone while active anions shift it toward the acid side of 4.7. In the clotting of milk *in vivo* we are dealing with all three mechanisms, rennet, acid and heat, depending upon the initial modification of milk.

### Summary.

1. Milk clotting involves the transformation of soluble caseinogen into some form of insoluble casein. With the action of rennin calcium paracaseinate is formed; with acid or heat, casein; and with more than one of these coagulants, a combination of these precipitates. Three constituents form the clot, caseinate, phosphate and calcium, consisting of but 2% of the composition of milk in the form of the largest molecular aggregates. The mechanism of milk clotting with

rennin is similar to that of blood with thrombin, in the presence of calcium ions.

2. The rennet clotting of milk is a diphasic autocatalytic process. The first enzymic or digestive phase of clotting requires about half the time to develop the curd, caseinogen being hydrolyzed into paracasein. Calcium ions are unnecessary for this stage in the clotting process. The second flocculation or active phase marks the appearance of calcium paracaseinate as a gel or precipitate. Calcium ions are necessary only for this second phase of clotting and both phases are accelerated by hydrogen ions. Calcium ions increase the whiteness of milk prior to flocculation.

3. The rate of clotting is a direct function of the concentration of the caseinate, rennin, calcium and hydrogen ions. The latter two prolonging clotting at higher concentrations. Diminution of any of these factors changes the character of the curd from tough to gelatinous, to flocculant and finally to gritty consistency at extreme dilutions, the curd tension varying inversely with the clotting time.

4. Rennet clotting of milk is accompanied by no change in the hydrogen ion concentration but pepsin clotting shows an asymptotic diminution in the hydrogen ions due to their adsorption by paracasein. Milk coagulates spontaneously at various pH zones, insoluble casein salts being formed between pH 2.0 and 3.0, isoelectric casein at pH 4.7 and calcium caseinate at about pH 6.5. Optimum rennet coagulation is at about pH 6.0 coinciding with complete conversion of casein to paracasein. At about pH 5.3 acid precipitation is initiated and rennin activity practically ceases. The rennet zone is broad and the acid zone narrow; the optimum of the former is pH 6.2 and that of the latter is at pH 4.7. The rate of clotting with pepsin diminishes in more acid ranges until 2.7 when it increases again. At alkaline pH no clotting takes place.

5. The isoelectric point of rennin and pepsin define the limits of rapid milk clotting, the former at pH 6.5 and the latter at pH 2.7 with optimum clotting at pH 4.7 to 4.8, the

isoelectric zone of casein and paracasein respectively for both cow's and human milk. Paracasein differs from casein particularly in its high calcium-binding capacity, a relatively small calcium ion concentration neutralizing paracaseinate anions unto flocculation as determined by electrometric titration.

6. Insoluble compound formation of milk varies with pH-flocculant casein and paracasein salts between pH 2.0 to 5.0, coarse casein in the isoelectric zone, gelatinous calcium paracaseinate and calcium secondary phosphate between pH 5.0 and 7.0 and some calcium paracaseinate and calcium tertiary phosphate in the extreme alkaline range. Solubility product constant of  $\text{CaHPO}_4$  is  $1 \times 10^{-4.5}$  between pH 6.0 and pH 7.0, the inflection range where milk is two to three times as saturated in  $\text{CaHPO}_4$  with respect to its normal solubility product constant, hence precipitation is greatest at this pH range. The solubility product of calcium tertiary phosphate is  $1 \times 10^{-21.5}$  at pH 6.0, the degree of saturation rising five times between pH 6.0 and 7.0. The solubility product constant of calcium paracaseinate is about  $1 \times 10^{-9}$  at pH 6.0. The rennet clot thus enmeshes calcium phosphates while the acid coagulation near the isoelectric zone is minimal in mineral content.

7. Optimum temperature for milk clotting is at about  $40^\circ \text{C}$ , the rate of clotting diminishing parabolically on both sides of this optimum with limits defined at  $10^\circ$  and  $65^\circ \text{C}$ , respectively. The clot varies with the clotting temperature, the curd being soft at low temperatures and hard at high temperatures. This is a property of the paracaseinate precipitation rather than the temperature for about 10 % of the milk is clotted at  $10^\circ \text{C}$ , while about 60 % is formed at  $60^\circ \text{C}$ . The higher the temperature of pre-heated milk the longer its clotting time, no clot being formed in milk heated above  $110^\circ \text{C}$ . Boiled milk requires more rennet and more calcium ions for clotting than raw milk.

8. Milk clotting is a two stage process, latent and active, differentiated by a marked rise in viscosity and opalescence at the beginning of the flocculation period with syneresis as

the end result, the viscosity and opacity maxima varying inversely with hydrogen ion concentration of milk. Milk clotting is an autocatalytic process, the latent period involving a transition of caseinate from the hydrophile to the hydrophobe state and the active period, a neutralization and dehydration of the electro-negatively charged paracaseinate particles.

### Bibliography.

1. KUGELMASS, I. N., *Archiv. Int. de Physiol.*, June 1923.
2. HAMMERSTEN, *Jahresber. f. Tierchem.*, 4, 174, 1874.
3. SCHMIDT-NIELSEN, *Hofmeister's Beitrage*, 9, 332, 1907.
4. LINDERSTROM-LANG, C. r. du Lab. Carlsberg, 17, 9, 1929.
5. HAMMERSTEN, *Z. f. Physiol. Chem.*, 22, 103, 1896.
6. LINDET and AMMANN, *Rev. gen. du Lait*, 361, 1906.
7. KREIDEL and NEUMANN, *Arch. f. Gesant. Physiol.*, 123, 523, 1908.
8. MELLANBY, *J. Physiol.*, 45, 345, 1912.
9. BOSWORTH, *J. Biol. Chem.*, 15, 321, 1913.
10. PALMER and RICHARDSON, *Minnesota Agri. Exp. Sta., Journal Series* No. 548, 1925.
11. VAN SLYKE, L. L., *Proc. World's Dairy Congress*, 2, 1145, 1923.
12. KUGELMASS, I. N., *Comptes rend.*, 175, 343, 1922.
13. YLPPÖ, *Z. f. Kinderheilk.*, 8, 224, 1913.
14. KLEINER, I. S. and TAUBER, H., *Jour. Biological Chem.*, 96, 745, 1932.
15. HAMMERSTEN, *Nova Acta Regiae Soc. Sci. Upsaliensis in Memorium Quattuor Saec. ab. Univ. Upsaliensi Peractorem*, 1877.
16. VAN SLYKE, L. L. and BOSWORTH, A. W., *J. Biol. Chem.*, 14, 203, 1904.
17. LOWENHART, A. S., *Z. f. Physiol. Chem.*, 41, 177, 1904.
18. GALLAY, R., *Le Lait*, 14, 695, 1934.
19. KUGELMASS, I. N., *J. Ped.*, 7, 358, 1935.
20. —, *J. Biol. Chem.*, 58, 649, 1924.
21. —, *Biochemical Journal*, 23, 587, 1929.
22. NEUBERG, C., *Harn*, Berlin, 1622, 1911.
23. KUGELMASS, I. N., *C. r. Soc. Biol.*, 87, 885, 1922.
24. —, *C. r. Acad. Sciences*, 175, 345, 1922.
25. —, *C. r. Soc. Biol.*, July 29, 1922, September 16, 1922, October 14, 1922, March 31, 1923, June 28, 1924.

## **When is Capillary Fragility a Sign of a Subnormal Supply of Vitamin C in Man?**

By

**GUSTAF F. GÖTHLIN.**

### **1. A history of the employment of the capillary test for judging the supply of vitamin C in the individual.**

By means of a dietary experiment on one male and one female experimental person whose capillary resistances to rupture were normal *ab initio*, the present author showed in 1930 that a diet which is extremely poor in vitamin C gradually gives rise to capillary fragility. It also proved that this change was reversible, so that after a successively increasing supply of the expressed juice of fresh oranges the strength of the cutaneous capillaries gradually returned to normal, as the amount of vitamin C supplied to the body became sufficient to satisfy its requirements.

On these and other observations the author based a procedure of eliciting indirectly an individual's supply of vitamin C by examining the strength of his cutaneous capillaries. From the very first, however, the author was fully conscious that, in disease, capillary fragility may arise from other causes than a deficiency of vitamin C, and in consequence was also aware that the test could be used mainly for *healthy* persons. This attitude already finds expression in the very title of his first publication: »A method of establishing the vitamin C standard and requirements of physically healthy individuals by testing the strength of their cutaneous capillaries.»

With regard to persons suffering from digestive affections, apart from other criteria, H. ÖNNELL (1928) had previously taken a large number of petechiae in the so-called Hess'

capillary test as an indication that in these patients *latent scurvy* was also present.

When the present author worked out his method, which differed in several respects from those of RUMPEL (1909) and LEEDE (1911), and from that of HESS (1914), and which *inter alia* aimed at expressing numerically the actual degree of fragility, it was principally to elucidate a then unsolved problem, namely whether a subnormal supply of vitamin C in the diet can exist and be diagnosed in individuals who are considered healthy. The time called for such a test, for it was then a nutritional-hygienic question which was very much to the fore, whether during the winter months the diet in certain households in the most northerly regions of Sweden contained too little vitamin C to satisfy the individual's requirements of this vitamin.

The publication of the author's method for a quantitative capillary test in two clinical papers (Klin. Wochenschr., 1932 and Journ. of Labor. and Clin. Med., 1933) was occasioned by two circumstances. In the first place, a carefully tested and controlled method for determining the strength of the capillaries is of clinical importance in many cases when no connection whatever with the supply of vitamin C is present or expected. In the second place, it was assumed that the method might be practicable in estimating whether a certain dietary for large groups of healthy individuals contained sufficient vitamin C. These two papers also emphasized in the text, although it was not set out in the titles, that a general prerequisite for the possibility of drawing conclusions as to the vitamin C supply from the result of the capillary test was that advanced in the first paper — that the persons should be *healthy*. This is indicated also by the contents of a circular letter<sup>1</sup> which the author sent

<sup>1</sup> Dear Colleague,

There is some reason to suspect that, in circumpolar countries, part of the population — as we have found in Sweden, especially north of the Arctic circle — suffers from *vitamin C subnutrition*. An investigation into this question, carried out towards the end of the winter in some part of your district, e.g. by one of your co-workers, along the lines of the Swedish investigation, ought to afford information as to whether or not this deficiency in diet is met with in your country.

The enclosed papers are sent to you in the anticipation that they may stimulate you to contribute to an elucidation of this question, equally important and interesting from the hygienic, physiological and anthropological points of view.

Yours sincerely

G. G.

in December 1933 with the papers in question to the representatives of Hygiene and Physiology at the Medical Faculties at Oslo, Rejkjavik, Helsingfors, Moscow, Perm, Omsk, Tomsk, Quebec, Montreal, Toronto, Winnipeg and Edmonton, i.e. at universities in regions bordering on subarctic areas within the northern hemisphere.

It is worthy of mention that, before the discovery of vitamin C, several definite results were arrived at by the author's capillary method, the discovery of which appears afterwards to have been claimed in some quarters on the basis of more direct proof. The most important and lasting determination by the capillary method was probably that (GÖTHLIN 1931) an adult individual's indispensable requirement of vitamin C, calculated per kg. body weight and day, is the quantity of the vitamin which is found in 0.7—1.0 cc. freshly expressed juice of fresh, yellow, Mediterranean oranges. Of considerable, even though of more local importance, was the result (FALK, GEDDA and GÖTHLIN 1932) that, in the most northerly parts of Sweden, there are villages where, in the late winter, among school children who were looked upon as healthy more than 20 % exhibited a capillary fragility which has hitherto been observed among healthy children in Sweden only when their supply of vitamin C has been low. A third important determination was that the supply of vitamin C, estimated according to the capillary strength, in a part of the population in Sweden undergoes a seasonal variation, which is, however, only demonstrable by the capillary method in individuals whose vitamin C supply during part of the year falls to such a low level that capillary fragility makes its appearance. This seasonal variation, which was first observed by the author (1931, pp. 244—245) in two individuals, and was assumed by him to be not uncommon among certain strata of the population in Sweden, was established by comparative tests made at his instigation on a larger number of individuals, the first time in the late summer and the second time in the late winter. One such investigation was carried out by K.O. GEDDA (1930—1931) on 24 male and female students in Uppsala, and showed a number of capillary ruptures which was

96.2 % higher in May 1931 than in September 1930 in the same individuals and with the same overpressure treatment. Another more comprehensive investigation by W. NORDENMARK (1932) on school children in Örebro — a county-town in Central Sweden — gave the result that in 178 children subjected to the same overpressure treatment in November 1932 and in May 1933 the number of capillary ruptures on the latter occasion was 67 % larger than on the former.

Several years later, in more southerly latitudes, F. IPPEN (1935) — similarly by an indirect method, i.e. HARRIS' saturation test — on inhabitants of Basel (18 persons), and O. DEGGELER (1936) by blood analyses according to EMMERY and VAN EEKELEN on Dutch hospital patients, observed a similar seasonal variation in the vitamin C supply.

Extensive studies were made by W. NORDENMARK (1934) on school children in Örebro as to the *frequency of capillary fragility*, i.e. of cases with more than 8 petechiae in the one-arm test with 50 mm. overpressure, or more than 1 petechia in the one-arm test with 35 mm. overpressure. In a group of 481 school children examined during February—April 1932, he found that 10.6 % exhibited capillary fragility characterised in this way, and that this condition was more than twice as common among boys as among girls. That the total frequency of subnormal capillary strength may be similar in certain parts of the countryside in Norway is shown by the fact that, in an examination of 181 boys and girls between the ages of 11—15 at two country schools, one of which was situated in a labouring district, L. STOLTENBERG (1935) found that 17, i.e. 9.4 %, exhibited subnormal strength of the capillaries.

In his capacity as physician-in-charge at a Swedish sanatorium for pulmonary tuberculosis, E. FORSGREN (1933) reformed the patients' dietary, which was originally deficient in vitamin C, under the control of the author's capillary method, in such a way that subsequently a deficiency of vitamin C did not manifest itself on a capillary examination. The author's capillary method was employed by E. GEDDA (1934), surgeon major, to examine 183 recruits in a Swedish infantry regiment — the Värmland regiment — before and after two months' military



service. A comparison of the results of the two investigations was formulated by GEDDA thus: "The vitamin C standard has been considerably improved by the food served out to the regiment, which, therefore, is in this respect better than the average food consumed in private homes".

R. E. STOCKING (1933) examined 81 children at the "out-patient department of the Falk Clinic in Pittsburg" by the author's test. Only one of these children, some of whom were too young for the author's rules to be applied, exhibited sub-normal strength of the capillaries. After this child had taken orange juice every morning for a month, the test showed normal strength. With a capillary test with the apparatus proposed by the author, and employing a consistent overpressure of 50 mm. Hg., D. GREENE (1934) examined Jewish children in a Home for Hebrew Infants in New York. He then obtained results which were so irregular as regards the number of petechiae on the two arms of the same individual that they are quite outside the experience of the author and his co-workers (cf. GESCHWIND & RUNDQVIST). The first explanation which suggests itself of the great differences as regards the number of petechiae on both arms, which of course completely jeopardize the usefulness of the method, will probably be that the children examined were not kept still during the overpressure treatment. The conclusion which it appears should be drawn from Dr. GREENE's observation, that among 65 Jewish children between the ages of 9 and 14 years, well-nourished and with an abundant supply of vitamin C, nevertheless, with the application of the author's rules for judging, such a large number as 6 did not satisfy the requirements as to capillary strength set up for the Nordic race, is that the capillary strength is not so great in the Jewish race as in the Nordic, and that it is necessary to work out special and less rigorous rules for the Jewish race than for the Nordic.

At the State Home for Boys in Jamestown, New Jersey, M. MOLITCH (1935) carried out tests according to the author's capillary method on 418 boys, in every case on both arms, and judged the results according to the average number of petechiae. At the institution in question the capillary test showed that the number of individuals with capillary fragility was between 3 and 4 %. A smaller group of boys — 15 with capillary fragility and 5 border-line cases — were treated with tomatoes and orange juice. All but 3 regained normal resistance to rupture in the capillary walls during the period of observation. Dr. MOLITCH remarks: (Summary, point 6): "The lowest incidence of positive results was obtained in fifty-six boys who were recently admitted

from the «poorer» homes, i.e. from an economic standpoint. This observation does not appear to the present author to be in any way inexplicable or incompatible with the conception of a direct connection between capillary strength and vitamin C supply. The cheapest vegetable of the poor — the potato — is a splendid antiscorbutic and, as such, the more effective the more simply it is prepared (e.g. boiled in its skin). If a poor person eats a good deal of this cheap foodstuff — the potato — he will be automatically protected against vitamin C subnutrition. With regard to the influence of race, one of MOLITCH's conclusions is of interest and is given here word for word: «The color of the skin (light Nordic type, dark-skinned southern European type, and the intermediate complexions found among Americans) had practically no relation to the results obtained.»

The author did not employ his capillary test quite exclusively for the examination of healthy individuals, but (cf. 1933, Summary) stated that with this test «it is probably also possible to estimate the individual vitamin C standard in cases of uncomplicated arteriosclerosis, afebrile tuberculosis, achylia and uncomplicated afebrile stomach ulcers.»

As a result of capillary studies on patients with gastric ulcers P. SCHULTZER (1934) came to the very interesting conclusion: «Vitamin C deficiency is not an etiological factor in peptic ulcers.»

With regard to the capillary test in achylia, the author already drew attention in his first work (1931, pp. 249—250) to the fact that, in persons suffering from this abnormality, the food meets in the alimentary canal nothing but alkaline secretions, and that, if they omit to take acid, the intestinal contents must have an alkaline reaction by which the vitamin is more easily oxidized. As, further, the author found reduced capillary strength in a couple of patients suffering from achylia, this was assumed to be connected with the circumstance just mentioned. Some observations by R. SCHNELL (1933) appeared to afford further support for the explanation advanced. Subsequently P. SCHULTZER and O. GRIS (1935), in an examination of 43 patients with achylia — of whom, however, a large number were suffering also from some other disease which affects the capillary test — observed some cases which did not regain normal strength of the capillary walls, in spite of the supply of fairly considerable doses of natural lemon juice. A certain doubt may thus be

entertained, but in cases of uncomplicated achylia, i.e. just the cases which the author had in mind in his work, there is still a probability that capillary fragility is a sign of a subnormal supply of ascorbic acid.

With regard to patients at institutions for the care of pulmonary tuberculosis, FORSGREN's investigations show that the capillary test may be of value in arranging for them a diet with a sufficient content of vitamin C.

## **2. Later developments of the employment of the capillary test for estimating the individual supply of vitamin C.**

On the basis of the results obtained from the author's capillary test, both the method and the estimation of the vitamin C supply have undergone a certain development in recent years, an account of which will be given here. In this connection it may be emphasized particularly that the author does not answer such criticisms as are directed against the results of capillary methods other than the one he has worked out, and especially not the criticisms (HAWLEY, STEPHENSON & ANDERSON, 1936; ABT, FARMER & EPSTEIN 1936) directed against the so-called suction test (HECHT 1907; BORBÉLY 1930; DALLDORF 1933). The basic principle for the overpressure procedure is clear and unassailable, which can by no means be said of the suction procedure. A detailed criticism of the principle of the latter would, however, take far more space than can be given here.

A statistical investigation of the author's capillary test, carried out in September—November, 1933, by H. GESCHWIND and N. RUNDQVIST, has been published under the title: 'Tests carried out on 200 persons with Göthlin's method for determining the strength of the skin capillaries, and statistical treatment of the results'. The result of that investigation gave the impulse for certain changes in the procedure as described in the present author's works in 1932 and 1933, which was intended in the first place for mass investigations. The basis for the statistical investigation was an observation material of 200 individuals, of whom both the right and left

arms were examined with the 35 mm. as well as the 50 mm. test. The working-up of the material led the author, from the beginning of 1935, in the cases where it was possible, to make all *individual* determination on both arms, and in judging to proceed from *the mean figure of the results on both arms*.

Outside the author's own country very little attention has been paid to his suggestion that, in cases where there are suspicions of subnormal strength of the capillaries, the stasis test ought to be made with the 35 mm. overpressure also. Experiences from recent years, however, have shown the necessity for making both the tests in individual doubtful cases, for it then proves that occasionally the 35 mm. test changes the result from «normal» to «abnormal». When the test is made with both these pressures, the determination with 35 mm. overpressure must, of course, precede the one with 50 mm. overpressure. Nevertheless, certain circumstances argue against making the second test immediately after the first. In a series of plethysmographic observations by G. FÄNGE (1934) on 6 students, it proved that the return to normal volume in the fore arm after a test with 35 mm. overpressure, as directed, might even require a time of up to 37 minutes. It will probably not be appropriate to make a fresh overpressure test while the vasomotory after-effects remain from a previous one. To be sure of the return to vasomotory equilibrium, the author decided not to make the test with 50 mm. overpressure until at least one hour after the overpressure test with 35 mm.

In accordance with what has been said above, an individual double-arm test resolves itself into the following systematic procedure<sup>1</sup>: the test is carried out either while the test person is sitting with both the arms loosely extended in the elbow-joints, and supported in such a way that the folds of the elbows are on a level with the heart (costa III) or with the test person lying on his back with his arms stretched out loosely on the supporting bed. To a 5-branched star-shaped piece of metal tubing runs a tube from an air-pressure pump (for filling the

<sup>1</sup> A complete apparatus can be obtained from Kirurgiska Instrument-Fabriks A.B., Stockholm.

system with air) fitted with a screw clamp, a tube to a Politzer's balloon contained in a compressor (for exact regulation of the pressure), two tubes to the cuffs for the two arms, and finally a tube to the manometer. A first double-arm test is made with 35 mm. overpressure and later — though at the earliest after one hour — a fresh double-arm test with 50 mm. overpressure. Immediately before the treatment with 50 mm. overpressure, an examination is made to see whether any more petechiae have appeared during the interval, which is not uncommon. In all readings-off the prescribed 5-dioptres lens must be used, otherwise a number of petechiae are overlooked. A lens of more than 5 diopters must not be used, for with it more petechiae are discovered (L. BILLING, 26). If lenses of more or less than 5 dioptres are used the author's principles for judging the results cannot be applied. It is also necessary that the investigator should have full acuity of vision (10/10), and that the investigation should be made in full daylight or equivalent artificial light (=daylight lamp).

A numerical index on the following principles is drawn up of the petechiae counted. More importance as an indicator of fragility must be ascribed to a petechia appearing after the lower overpressure of 35 mm. than to one which does not appear until after the higher overpressure of 50 mm. This is taken into consideration approximatively in that while every petechia which only appears with 50 mm. overpressure is counted as 1, every petechia appearing already with 35 mm. overpressure is counted double. By adding together the number of petechiae which only appear within the delimited circular areas with a 6 cm. diameter within the folds of both elbows when the 50 mm. overpressure is applied, and twice the number of petechiae appearing within the same areas with 35 mm. overpressure, a *double-sided petechial index* is obtained, which is an expression of the relative degree of fragility of the individual's cutaneous capillaries on the occasion of the investigation. In a given case, if it is necessary for the investigation to be limited to one arm only — for example, if it must be renewed before the expiry of 3 weeks — a *one-sided petechial index* may be drawn up on the same principles.

The author's earlier control work indicates that the border-

line between capillary fragility and a normal or nearly normal strength of the cutaneous capillaries lies approximately at the double-sided petechial index 12, i.e. the values which exceed 12 are to be regarded as indicating capillary fragility. In reality a subnormal strength of the capillaries cannot be excluded with certainty with the values 9—12—border-line cases. The author now has reason not to insist on his earlier (1931, p. 237) suggestion of two grades — III and IV — of insufficient capillary strength but instead combines them into one category, a grade III of capillary strength which includes all degrees of undoubted capillary fragility. According to earlier statements, the border-line for one-sided petechial indexes lies approximately between 8 and 9, i.e. values above 8 are to be looked upon as indicating capillary fragility. Even with the border-line values 5—8 a subnormal strength of the capillaries cannot, however, be excluded with certainty.

**3. New experimental investigations into the connection between vitamin C subnutrition and capillary fragility in physically healthy persons; determination of man's indispensable daily requirement of ascorbic acid.**

The objection might possibly be raised against the author's determination by his first dietary experiment of the requirements of vitamin C in the form of a certain quantity of expressed orange juice, that the possibility was not excluded that some other constituent in the expressed orange juice than the ascorbic acid had the effect of restoring the normal resistance to rupture of the test person's cutaneous capillaries. Although the author himself found a very limited probability that such an assumption was correct, ever since the discovery of ascorbic acid, he had his attention directed on the desirability of investigating such an objection. With this object in view, a renewed dietary experiment was carried out from October 1935 to June 1936, in cooperation with E. FRISSELL and N. RUNDQVIST (1937), employing pure synthetic ascorbic acid, on 4 test-persons, 2 male and 2 female. In these dietary

experiments the test-persons were placed during the whole period of the experiment — which lasted 6—8 months and was divided into 3-week periods — on a basal diet as deficient as possible in vitamin C, which contained in round numbers 2 mg. of ascorbic acid daily. In addition, ascorbic acid (from Hoffmann-La Roche, Basel), in freshly prepared water

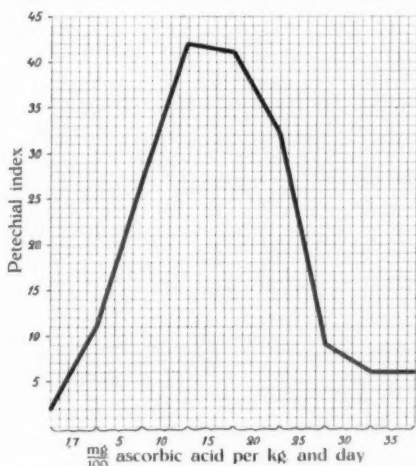


Fig. 1. Diagrammatic representation of petechial index relations during a dietary experiment with test-person E. L. V., 35 years of age. Each bracket indicates a time of 3 weeks.

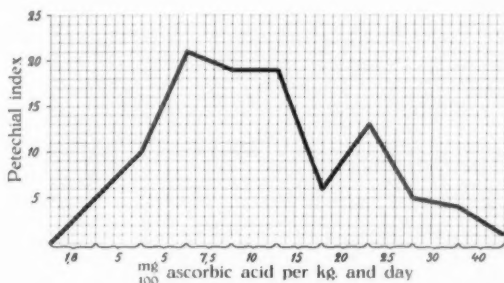


Fig. 2. Diagrammatic representation of petechial index relations during a dietary experiment with test-person A. T. (♂), 23 years of age. Each bracket indicates a time of 3 weeks.

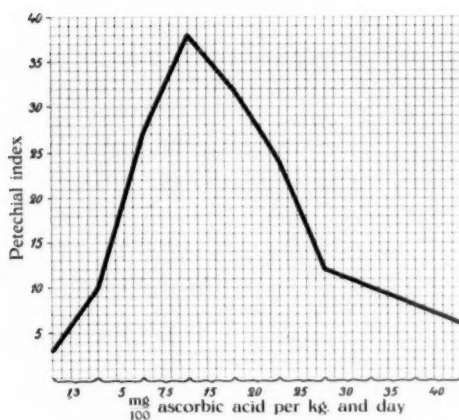


Fig. 3. Diagrammatic representation of petechial index relations during a dietary experiment with test person H. L. (V, 43 years of age). Each bracket indicates a time of 3 weeks.

solution, calculated in hundredths of a milligram per kg. body weight and day, was given in regularly increasing doses from one 3-week period to the next.

For each test person the results are schematically reproduced in diagrams (figs. 1—3), in which the double-sided petechial index is set off as the ordinate above a time abscissa, on which are set off the doses of pure ascorbic acid supplied, varying in amount for different periods.

From the diagrams it is seen that, during the first three 3-week periods, with very small doses of ascorbic acid, the petechial index rises for all the test-persons, and that, at the end of the third 3-week period, it has reached values which definitely pass the threshold of capillary fragility. Later, when, during a fresh 3-week period the dose of ascorbic acid was 15/100 mg. per kg. and day, the petechial index falls somewhat for all of them. After correction has been made for the amount of ascorbic acid supplied with the diet, a petechial index which (owing to the limits of error) cannot be distinguished from the normal initial stage, is reached for the dif-



ferent test-persons respectively at 1) 0.39; 2) 0.44; 3) 0.42 and 4) 0.48 mg. per kg. and 24 hours.

From this it is found that the indispensable total supply of ascorbic acid, calculated per day and for adults (of Nordic race) of different body weights, amounts:

with a body weight of 50 kg. to	19.5—24.0	mg. ascorbic acid
» » » » » 60 » »	23.4—28.8	» » »
» » » » » 70 » »	27.3—33.6	» » »
» » » » » 80 » »	31.2—38.4	» » »

The investigation now referred to confirmed the correctness of the author's statement of 1930, that in persons with normal capillary strength a reversible capillary fragility is caused by an insufficient supply of ascorbic acid; and further, it showed an order of magnitude of man's indispensable requirements of ascorbic acid which was in agreement with that calculated by the author (1934) (under certain conditions) from the amounts of expressed orange juice previously found to be necessary. Finally, the experiment showed that the capillary fragility in these four test-persons cannot at all have been due to a deficiency of flavonol (cf. ARMENTANO, etc. 1936).

The author's method of determining man's indispensable daily requirement of ascorbic acid involves none but purely objective principles of judging. The capillary change relied upon is the most sensitive of the hitherto observed and observable objective changes in a human organism whose supply of vitamin C is deficient. The next most sensitive objective symptom will probably be gingivitis, which was, however, only observed in 70 % of the school children with capillary fragility (FALK, GEDDA and GÖTHLIN 1932, NORDENMARK 1934).

With another principle advanced by VAN EEKELEN (1936), which is stated to lead a determination of man's daily requirements of ascorbic acid, and consists of the saturation of the blood with ascorbic acid, a following period of abstention, and finally a successive supply of large known doses of ascorbic acid, till saturation is again reached, it appears that every preconceived view as to the requirements of ascorbic acid could be confirmed, if only the length of the period of abstention is regulated ac-

ording to the result which is desired. A detailed criticism is found in the author's paper in *Acta Medica Scandinavica* (1937). On the other hand, VAN EEKELEN's principle appears to be of great value, in that it makes it possible to decide with what daily supply of ascorbic acid to an individual a certain ascorbic acid content in his blood can be attained.

#### **4. Checking the procedure of estimating the individual supply of vitamin C according to the strength of the capillaries, determined by the overpressure method.**

In so far as it refers to the estimation of the supply of ascorbic acid, and within its field of applicability, the capillary method can, of course, be checked, but before the production of ascorbic acid in pure form, this checking took a long time. The author convinced himself that the vessel fragility he himself observed in persons considered healthy was due to a deficiency of vitamin C by renewing the test after the test-persons had been supplied with fresh oranges for several weeks. To recommend such a time-consuming procedure to those who might employ the method was practically useless, and realising this, the author did not propose it. Nowadays, when vitamin C is an article of commerce and thus concentrated, even heroic, doses have been rendered possible, it has also become possible materially to improve and shorten the checking procedure in question.

During the springs of 1935 and 1936, W. NORDENMARK (1936) treated 47 school children exhibiting subnormal strength of the capillaries with 25 mg. ascorbic acid (*Redoxon*, Roche) and one orange per day for about a month. Forty-four of these 47 then regained normal capillary strength. Of the three boys who did not improve, and who were therefore subjected to a thorough medical examination, one was found to have objective symptoms of intestinal catarrh of the fermenting type, accompanied by increased sedimentation reaction (9 mm/1 hr); another to be suffering from orthostatic albuminuria; and the third to exhibit an increased sedimentation reaction (11 mm/1 hr), the cause of which was not known.

Thus, in 44 cases out of 47, capillary fragility was cured

by means of one month's treatment with relatively small doses of ascorbic acid + one orange per day. In view of the publications of ARMENTANO etc. (1936) and RUSZNYÁK and SZENT-GYÖRGYI (1936), in which is suggested a permeability vitamin P of a flavonol nature, NORDENMARK has begun a fresh investigation, from which oranges are excluded, in order to avoid the possibility of flavonol influence. The test persons with capillary fragility will thus be supplied exclusively with chemically pure ascorbic acid.

The honour both of being the first to have injected ascorbic acid intravenously, and of being the first to realize actual short-time control of the capillary test, falls to P. SCHULTZER (1933 b). Into a patient with scurvy, whose capillary condition was characterised by 20 petechiae on one arm with 50 mm. overpressure, he injected doses of ascorbic acid, each of 40 mg., intravenously. After 15 such injections during the course of 20 days, the capillary reaction had changed to 4 petechiae with the same overpressure, and at the same time the scorbutic symptoms had greatly improved. In a later publication, in which an account is given of a more intensive ascorbic acid treatment of three scorbutic patients, SCHULTZER (1936, p. 334) writes as follows: 'The clinical effect of the ascorbic acid, including the effect on the capillary resistance, appeared long before the patients were saturated'.

As it will probably be irksome for a person who, for some reason, is suspected of an abnormally low supply of vitamin C, to submit to several intravenous injections, it appears to the present author to be more appropriate, in the majority of cases, to resort to a peroral supply, even though the effect is slower. Certain tests have been made with this object, on the suggestion of the author, by G. ANDERSSON, Cand. Med., on physically healthy patients with capillary fragility at Ulleråker Mental Hospital. 300 mg. ascorbic acid has been given daily, dissolved in a small glass of water, with a suitable quantity of sugar added to improve the taste. The solution was taken during the course of the day, usually half in the morning and half in the afternoon. From these investigations, which are still unpublished, G. ANDERSSON obtained, *inter alia*, the following results:

H. P. ♀, 43 years old; 1st examination  $^{13/1}$  37 on the left arm gave the result  $35_8-50_7$ , thus a one-sided *petechial index* = 23. From and including  $^{15/1}$  to  $^{19/1}$ , thus 5 days, ascorbic acid doses of 300 mg. Second examination  $^{20/1}$  37 gave the result  $35_1-50_2$  on the right arm, i.e. *petechial index* 4.

I. T. ♂, 41 years old; 1st examination  $^{27/1}$  37 on right arm gave the result  $35_{10}-50_1$ , i.e. one-sided *petechial index* = 24. Treatment with 300 mg. ascorbic acid daily from and including  $^{2/2}$  to  $^{5/2}$ . Second examination on left arm  $^{6/2}$  gave the result:  $35_2-50_6$ , i.e. one-sided *petechial index* 10.

E. G. ♂, 39 years old; 1st examination  $^{5/2}$  37 on left arm with the result  $35_{23}-50_{19}$ , i.e. one-sided *petechial index* = 65. From and including  $^{6/2}$  to  $^{11/2}$ , thus 6 days, 300 mg. ascorbic acid daily. Second examination  $^{12/2}$  on right arm gave the result  $35_9-50_{21}$ , which corresponds to a one-sided *petechial index* 39.

O. B. ♀, 42 years old; 1st examination  $^{9/2}$  37 on left arm, with the result  $35_{11}-50_8$ , thus, one-sided *petechial index* = 36. From and including  $^{11/2}$  to  $^{15/2}$ , thus 5 days, 300 mg. ascorbic acid daily. Second examination  $^{16/2}$  on right arm gave the result  $35_0-50_{10}$ , i.e. *petechial index* = 10.

According to these and other observations, a medication period of 6 days with 300 mg. daily is sufficient for the desired control, and should lead to at least a 30% decrease in the petechial index in cases where a deficiency of ascorbic acid is the chief cause of the capillary fragility.

If the petechial index does not fall after such a control test, there is very slight probability that ascorbic acid has played any essential role as a cause of capillary fragility.

On account of the desirability of being able to repeat the test after such a short time as 6 days, it is necessary, during the control procedure described, to confine oneself to making the test the first time on one arm and the second time on the other, i.e. to determine a *one-sided petechial index*.

The commercial supply of the pure vitamin — ascorbic acid — has extended the field of usefulness of the capillary test for judging the supply of vitamin C. Apart from the diseases previously mentioned by the author (uncomplicated arteriosclerosis, afebrile tuberculosis, uncomplicated afebrile

gastric ulcer, uncomplicated achylia), the sufferers from certain other chronic complaints — e.g. chronic afebrile nervous diseases, chronic afebrile rheumatic diseases — provided that they are not treated with medicines which have the character of capillary poisons, could be examined for their vitamin C supply by an investigation with the control described above. As the author himself has no clinical hospital material at his disposal, however, he has no possibility of supporting his opinion on this point by cases from his own experience.

The control procedure described above has two advantages, in common with HARRIS & RAY's (1935) procedure, in which a determination is made of the quantity of ascorbic acid which it is necessary to supply to obtain indications of saturation from the urine. In both cases recourse to venous puncture is avoided, and if the test confirms the suspicion of a deficiency of ascorbic acid, the treatment has already been begun with the investigation procedure. The capillary test has the advantage over the saturation procedure with urine titration that it does not involve the laborious preservation and immediate acidifying of each urine discharge during all the days which elapse before saturation is reached. The saturation procedure has the advantage over the capillary test that it reacts to less pronounced C-deficiency, and that, in the hands of an experienced investigator, it gives more finely gradeable results.

##### **5. The degree of vitamin C subnutrition which can be detected by the capillary test.**

Before the discovery of the chemical constitution of vitamin C, and before the pure substance had become commercially available, the capillary method was the only one which afforded any indication of the supply of the vitamin in question in a person who was not suffering from scurvy. Certainly the information which the capillary test could give was — and still is — fairly limited. The author wishes to express the possibilities in this respect thus: if a healthy per-

son shows subnormal strength of the capillaries, this is evidence of a subnormal supply of vitamin C; but if an individual has normal strength of the capillaries, his indispensable requirements of ascorbic acid are satisfied. The author has not assumed that a person with fewer petechiae should be considered better supplied with vitamin C than another with more petechiae, when both the petechial indexes are below the border value. But he has presumed that if *in one and the same individual* the number of petechiae for the same pressure treatment on one occasion is lower than on another occasion (in accordance with the principles which statistical norms require to establish a figure) his supply of vitamin C was better in the former case and worse in the latter.

Only since it became possible to make direct ascorbic acid determinations in the blood has it been possible to throw light on where runs the border-line between a vitamin C supply which satisfies and one which does not satisfy the vitamin C requirements of the capillaries. For reasons which will be appreciated from what follows, the author no longer feels justified in designating the former as a 'normal' supply of vitamin C.

Parallel with determinations of the ascorbic acid content of the blood, in accordance with EMMERY'S and VAN EEKELEN'S (1936) method, O. DEGGELER (1936) has made determinations by the author's capillary method on a number of hospital patients. Similar parallel determinations have also been made in a prolonged experiment on himself, with abstinence from ascorbic acid, by M. VAN EEKELEN (1936). Provided that — as the author presumes — these authors' capillary tests were made according to the prescribed rules, and provided that their reduction values in the blood, found by titration, correctly represent its ascorbic acid content, it appears from their parallel determinations that the border value of ascorbic acid in the blood which corresponds to the border-line between normal and subnormal strength of the capillaries must be below 1.1 mg. per litre of blood.

According to the present author's principles of judging the capillary test, no conclusion could be drawn with regard to the supply of vitamin C of any of the patients who, in DEGGELLER's table I, exhibit subnormal resistance to rupture of the capillaries, as the individuals with capillary fragility included there — except possibly nos. 14 and 59 — were suffering from such diseases (diseases of an infectious character, cancer, poison cases) as, according to the author's directions, preclude the use of the capillary test for judging the supply of vitamin C. The author has not advanced any assumption (nor does he consider such an assumption permissible) that, in a comparison between *different individuals without capillary fragility*, the number of petechiae in the capillary test shows an inverse relation to the supply of vitamin C.

The actual border-line value of ascorbic acid in the blood which corresponds to the border-line value given by the capillary test between capillary fragility and normal capillary strength would thus be so low that it would be of the order of magnitude of about 1 mg. per litre of blood. For such blood values as 4, 3, 2, 1 1/2 mg. ascorbic acid per litre, all of which are characterised by DEGGELLER as insufficient, the capillary test would thus give no reaction. In countries where, as appears to be the case in Holland — the land of gardens —, such a low supply as 1 mg. ascorbic acid per litre of blood is hardly met with, there would be for this reason very little use for the capillary test. But there are other countries, e.g. Sweden, where, according to the statistics of the author and his co-workers, there must be thousands of persons who, without suffering from demonstrable illnesses, exhibit capillary fragility during the late winter, owing to an insufficient supply of vitamin C. In such countries it is necessary to deal first with the severe deficiencies and to leave the slighter ones to be dealt with later. This being the state of things — something which is outside Dr. DEGGELLER's experience — it seems unjustifiable to intervene with such a judgment as «the capillary resistance cannot be used for the determination of a precarenc condition».

This conclusion can be reached only by way of a series

of unsupported assumptions. One of these assumptions refers to the capillary test of the present author, who has not advanced it, but on the contrary considers it inadmissible. It is to the effect that, *even in comparisons between different individuals without capillary fragility*, the capillary test gives a number of petechiae in inverse proportion to the supply of vitamin C of the person examined. The prerequisite for the conclusion cited is still another assumption, namely that an ascorbic acid content of 5–2 mg. per litre of blood is insufficient, although such an ascorbic acid content has not hitherto been shown to lead to any inconvenience.

The author cannot find that it is justifiable, merely from the statistical values of the ascorbic acid content found in the blood of the healthy population of a certain small area of the world, to decree where the border line for man in general lies between a sufficient supply of ascorbic acid and an insufficient supply. To make such an assumption is to proceed in about the same spirit as was shown when, from the well-known determination by C. Voit that the average German workman consumed 118 gr. of protein per 24 hours, the conclusion was once drawn that a daily consumption of protein below 118 gr. was insufficient.

Even though the Dutch statistics show that such low vitamin C concentrations in the blood as 5–2 mg. per litre are unusual in Holland, this is in itself no proof that they are insufficient. *It is the human organism itself which is to show when the supply of a requisite substance is insufficient.*

### Summary and Conclusions.

With determinations of the capillary strength according to the author's method as a criterion, the adult person's indispensable daily requirements of vitamin C have been established to be:

a) before the discovery of the identity of vitamin C with ascorbic acid, the quantity of the vitamin contained in 0.7—



1.0 cc. per kg. and day of expressed juice of Mediterranean oranges supplied per os;

b) since the discovery of the identity of vitamin C with ascorbic acid, a quantity supplied per os of 0.39—0.48 mg. pure ascorbic acid per kg. and day.

By GÖTHLIN's capillary test it was proved in 1930—1931 — thus before the identification of vitamin C — by GÖTHLIN, and by FALK, GEDDA and GÖTHLIN, that in the central and northern parts of Sweden there were individuals (school children) who, although not ill, exhibited during the late winter and the spring a fragility in their cutaneous capillaries, conditioned by a deficiency of this vitamin in their diet.

Employing the same test, it was proved in 1930—1932 by GÖTHLIN, by K.-O. GEDDA and by W. NORDENMARK, that among the inhabitants of Sweden a seasonal variation can be proved in the supply of vitamin C, manifesting itself in the circumstance that these persons show capillary fragility in the late winter and the spring, but have a capillary resistance within normal limits in the summer and autumn.

In spite of the emergence of more direct methods of determining the ascorbic acid concentration in the urine, and above all in the blood, owing to its strongly reducing properties, an estimation of an individual's supply of vitamin C on the basis of the author's method of determining the resistance to rupture of the cutaneous capillaries can advantageously be resorted to in cases where there are no resources for making ascorbic acid determinations in the blood, or when the person to be examined will not permit puncture of a vein. The prerequisite for obtaining the information desired from the results of the method is that it is only necessary to know whether, in the individual in question, there is, or is not, such a subnormal supply of vitamin C that the body's indispensable requirements of this vitamin have not been satisfied.

For such individual determinations of the resistance to rupture of the cutaneous capillaries, on which are to be based an estimation of the examined person's supply of vitamin C,

it is necessary that the general directions given in Skand. Arch. f. Physiologie, Vol. 61, in Klin. Wochenschrift, Vol. 11, and in Journal of Laborat. and Clin. Medicine, Vol. 18, should be modified as described fully in the present work, pp. 8—10.

Only in *healthy* persons is it permissible to draw conclusions — according to the new directions for individual determinations — after only *one* capillary test as to the individual's supply of vitamin C. If the test is made on a person with a chronic disease — but where the disease itself does not give rise to capillary poisons, and the person is not treated with medicine which has poisonous effects on the capillaries — or in a case where it is doubtful whether the person is healthy, it is necessary to make a renewed test after a supply of ascorbic acid, and the following procedure will be appropriate. After the capillary test has been made *on one arm only*<sup>1</sup>, and the result calculated in the form of a petechial index in conformity with the principles given on pp. 9—10, and provided that the first test shows capillary fragility, a period of treatment of 6 days is given, during which 300 mg. ascorbic acid is supplied daily per os. On the 7th day the capillary test is made *on the other arm*<sup>1</sup> and the petechial index is calculated. A fall in the petechial index between the first and the second examinations of at least 30 % proves that a subnormal supply of vitamin C played a considerable part in the capillary fragility.

Acute illnesses which, by giving rise to toxins, can affect the resistance to rupture of the capillaries, effects of capillary poisons (e.g. histamine, salvarsan), and skin diseases localised in the arms, completely preclude the drawing of any conclusions with regard to the supply of vitamin C from the author's capillary test.

Judging from parallel determinations made by DEGGELLER and by VAN EEKELEN, firstly by the author's capillary method, and secondly from the ascorbic acid content of the blood, the

<sup>1</sup> Note that blood pressure determinations with a cuff on the upper arm may develop petechiae, and that they may remain for several days.

author's method does not indicate capillary fragility as a result of a subnormal supply of vitamin C until the ascorbic acid content of the blood, determined in accordance with EMMERY'S and VAN EEKELEN'S method, is in the neighbourhood of 1 mg. per litre of blood or less.

In *mass investigations*, when it is necessary to ascertain whether the requisite quantities of ascorbic acid are present in the regular dietary in mental hospitals, charitable institutions, prisons, sanatoria, regimental barracks, etc., the capillary method seems for practical reasons to be the only one which can be considered. A simultaneous double arm test, with the 50 mm. overpressure only, will then probably be equally effective as, and take less time than, the procedure proposed originally (1931—33) with a test at 50 mm. overpressure on one arm, and if the number of petechiae then exceeds 6, subsequently a test with 35 mm. overpressure on the other arm.

If it is desired to obtain information by means of mass investigations in school children, who must be presumed to come from homes with different degrees of vitamin C supplies, as to the *variations* in this respect in the different homes, it will be necessary to make the test according to the procedure indicated in this work for *individual* examinations with two double arm tests, one with 35 mm. and a later one with 50 mm. overpressure.

#### References.

- ABT, A. F., FARMER, C. J. and EPSTEIN, I. M. (1936). *Journ. of Pediatrics* 8, 1.  
ARMENTANO, J., BENSÁTH, A., BÉRES, T., RUSZNYÁK, ST. and SZENT-GY-  
ÖRGYI, A. (1936). *Deutsch. Med. Wochenschr.* 33, 1325.  
BILLING, L. (1935). *Upsala Läkaref. Förhandl.*, N. S., 40, 389.  
V. BORBÉLY, F. (1930). *Münch. Med. Wochenschr.* 77, 886.  
DALLDORF, G. (1933). *Am. Journ. Discas. Child.* 46, 794.  
DEGGELLER, O. (1936). Thesis, Utrecht.  
VAN EEKELEN, M. (1936). Thesis, Utrecht.  
EMMERY, A. and VAN EEKELEN, M. (1936). *Biochem. Journ.* 30, 25.

- FALE, G., GEDDA, K.-O. and GÖTHLIN, G. F. (1932). Upsala Läkaref. Förhandl., N. S., 38 and Skand. Arch. f. Physiol. 65, 24.
- FORSGRÉN, E. (1933). Hygiea 95, 175.
- FÄNGE, G. (1934). Skand. Arch. f. Physiol. 69, 197.
- GEDDA, K.-O. (1932). Ibid. 63, 306.
- GEDDA, E. (1934). Tidskrift i militär hälsovård 59, 37.
- GESCHWIND, H. and RUNDQVIST, N. (1935). Upsala Läkaref. Förhandl., N. S., 40, 403.
- GREENE, D. (1934). Journ. Amer. Med. Assoc. 103, 4.
- GÖTHLIN, G. F. (1931). Skand. Arch. f. Physiol. 61, 225.
- , (1932). Klin. Wochenschr. 11, 1469.
- , (1933). Journ. Lab. and Clin. Med. 18, 484.
- , (1934). Nature 134, 569.
- GÖTHLIN, G. F., FRISSELL, E. and RUNDQVIST, N. (1937). Acta Med. Scand. 92, 1.
- HARRIS, L. J. and RAY, S. N. (1935). The Lancet, Jan. 12th, 71.
- HAWLEY, E. E., STEPHENS, D. J. and ANDERSON, G. (1936). Journ. of Nutrit. 11, 135.
- HECHT, A. F. (1907). Jahrb. f. Kinderheilk. 65, 113.
- HESS, A. F. (1914). Proceed. Soc. Exper. Biol. and Med., p. 130.
- IPPEN, F. (1935). Schweiz. Med. Wochenschr. 19, 431.
- LEEDE, C. (1911). Münch. Med. Wochenschr. 58, 293; 1673.
- MOLITCH, M. (1935). Journ. Lab. and Clin. Med. 21, 45.
- NORDENMARK, W. (1932). Berättelse om Örebro stads Folkskolor. Örebro 1932.
- , (1934). Skand. Arch. f. Physiol. 70, 186.
- , (1936). Örebro Folkskolors Årsredogörelse 1935—36. Örebro 1936.
- RUMPEL (1909). Münch. Med. Wochenschr. 56, 1404.
- RUSZNYÁK, ST. and SZENT-GYÖRGYI, A. (1936). Nature 138, 27 and 798.
- SCHNELL, R. (1933). Hygiea 95, 728.
- SCHULTZER, P. (1933 a). Hospitalstidende 76, 817.
- , (1933 b). The Lancet, Sept. 9th, 589.
- , (1934). Acta Med. Scand. 83, 564.
- SCHULTZER, P. and GRIS, O. (1935). Ibid. 85, 563.
- SCHULTZER, P. (1936). Ibid. 88, 317.
- STOCKING, R. E. (1933). Archives of Pediatrics 50, 823.
- STOLTENBERG, L. (1935). Acta Paediatrica 17, Supplement, 1, 257 [Discussion].
- ÖNNELL, H. (1928). Acta Med. Scand. 68, 176.

## **Zur Craniotabesfrage.**

Von

Prof. Dr. **MICHIO KASAHARA, KIYOSHI KAWASHIMA und TOMIO TOKUYAMA.**

Gegenwärtig herrschen über die Entstehung der postnatalen, und zwar im 2. bis 3. Lebensmonate auftretenden Craniotabes völlig voneinander abweichende Anschauungen. Einige Autoren behaupten, dass sie rachitischer Natur sei, während andere dies verneinen. Einige französische Autoren sind der Ansicht, dass ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der postnatalen Craniotabes und der congenitalen Syphilis bestehe.

Hess wies nach, dass die an Craniotabes erkrankten Säuglinge keinerlei andere rachitischen Symptome aufweisen. Ausserdem konnte derselbe Autor bei einer röntgenologischen Untersuchung unter 68 Fällen nur in einem einzigen rachitische Knochenveränderungen bemerken. BARENBERG und BLOOMBERG untersuchten den Gehalt an anorganischer Phosphorsäure im Blute bei 68 Fällen von an Craniotabes erkrankten Säuglingen, wobei sie keinerlei Verminderung der Phosphormenge feststellen konnten. Kürzlich berichtete JUNDELL in dieser Zeitschrift über seine interessanten klinisch-experimentellen Untersuchungen der Craniotabes. Auf Grund seiner Beobachtungen vertritt er die Meinung, dass sie lediglich als physiologische oder einfach hypoplastische Erscheinung zu betrachten sei.

In Japan kommt im allgemeinen keine Rachitis vor, lediglich an der Küste des Japanischen Meeres (Präfekturen Toyama, Niigata und Kanazawa) findet sich Rachitis endemisch.

In Osaka und Umgebung gehört die Rachitis zu äusserst seltenen Erkrankungen. Nach unseren Erfahrungen kommen in der hiesigen Universitätsklinik jährlich nur einige Fälle von typischer Rachitis zur Behandlung. Interessant ist die Tatsache, dass sich in Osaka und Umgebung trotz der Seltenheit von Rachitis die postnatale Craniotabes recht häufig findet. Die bei uns zur Beobachtung gekommene Craniotabes findet sich meist bei völlig gesunden und gut genährten Brustkindern vom 2. bis 3. Lebensmonat und verschwindet bis zum 6. Lebensmonat ohne irgendwelche besonderen therapeutischen Massnahmen. Diese Schädelweichheit ist meistens auf die Gegend beiderseits der Lamdarnaht von den Seitenfontanellen bis zur kleinen Fontanelle lokalisiert. Ihre Form ist im allgemeinen rundlich oder länglich oval. Am betastenden Finger entsteht das Gefühl einer auffallenden Nachgiebigkeit und Weichheit, zuweilen eines Knitterns, wie von Pergament.

Im Folgenden möchten wir einen Überblick über die Häufigkeit dieser Craniotabes in Osaka und Umgebung geben. In Osaka und den Städten der Umgebung findet 1—2 mal jährlich eine Prämierung des gesündesten Säuglings statt, zu der zahlreiche völlig gesunde Säuglinge im Alter bis zu 2 Jahren gebracht werden. Diese Säuglinge dienten uns als Material zur Aufstellung unserer Statistik.

### 1. Frequenzziffer und Geschlecht.

Unter den zur Untersuchung gekommenen 3908 Säuglingen im Alter bis zu einem Jahr fanden wir 316 (8,1 %) Craniotabesfälle, worunter mehr männliche als weibliche zu verzeichnen waren (Tab. 1).

### 2. Häufigkeitsziffer in den einzelnen Lebensmonaten.

Nach unserer Statistik ist die Craniotabes im dritten Lebensmonat bei weitem am häufigsten, worauf der 4., 2. und 1. Lebensmonat folgen (Tab. 2).

Tabelle 1.

## Die Häufigkeit der Craniotabes.

Jahr	Zahl der untersuchten Säuglinge	Zahl der Craniotabes	%
1932 (Mai) . . . . .	2010	160	8,0
1933 (Mai) . . . . .	1176	131	11,1
1933 (Okt.) . . . . .	722	25	3,5
	3908	316	8,1
		männlich	60,5 %
		weiblich	39,5 %

Tabelle 2.

## Die Häufigkeit der Craniotabes in den Lebensmonaten.

Lebensmonate	Zahl der untersuchten Säuglinge		Summe	Zahl der Craniotabes		%
	männl.	weibl.		männl.	weibl.	
I	15	9	24	4	1	20,8
II	42	25	67	10	5	22,1
III	119	113	232	40	36	32,8
IV	185	122	307	61	30	29,6
V	192	160	352	44	24	19,3
VI	194	136	330	20	18	11,5
VII	217	131	347	10	17	4,9
VIII	238	160	398	1	4	1,3
IX	191	119	310	1	0	0,3

## 3. Körperzustand.

Wir untersuchten die 316 Craniotabesfälle auf Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang und Brustumfang hin. Im allgemeinen liegt bei Craniotabes das Körpergewicht über dem

Standardgewicht der japanischen Säuglinge. Auch der Brustumfang zeigt ein ähnliches Verhältnis. Körperlänge und Kopfumfang zeigen beinahe die normalen Masse der japanischen Säuglinge (Tab. 3).

*Tabelle 3.*

Körpergewicht, Körperlänge, Kopfumfang und Brustumfang der Craniotabes-Säuglinge (im Mittel).

Lebens- monate	Körpergewicht (g)	Körperlänge (cm)	Kopfumfang (cm)	Brustumfang (cm)
II	5140	55,7	38,3	38,5
	(4710)	(58,7)	38,6	38,5
III	5550	58,1	38,6	40,7
	(5390)	(60,2)	39,1	(39,1)
IV	6156	61,7	40,2	42,2
	(5910)	(61,3)	(40,1)	(40,8)
V	6598	62,5	41,2	42,7
	(6380)	(62,8)	41,2	41,5
VI	7036	63,6	41,4	43,1
	(6785)	64,1	(42,0)	42,1
VII	7492	66,0	43,0	43,8
	(7280)	(65,8)	(42,7)	42,5
VIII	7667	67,5	42,3	44,1
	(7590)	(67,1)	42,9	42,9

(Die in der Tabelle in Klammer aufgeführten Zahlen geben die Standardwerte für die normalen japanischen Säuglinge an).

#### 4. Grösse und Form.

Die Grösse der Weichstelle ist verschieden, sie beträgt von einer Spur bis zu über 4 cm im Längendurchmesser (Tab. 4).



Tabelle 4.

Die Grösse der Craniotabes. (Längendurchmesser).

Lebens- monate	männlich			weiblich			Summe		
	bis 2 cm	bis 4 cm	über 4 cm	bis 2 cm	bis 4 cm	über 4 cm	bis 2 cm	bis 4 cm	über 4 cm
II	0	11	2	0	8	1	0	19	3
III	1	17	19	2	8	10	3	25	29
IV	0	16	10	2	3	12	2	19	22
V	2	16	7	0	4	0	2	20	7
VI	0	4	1	0	3	1	0	7	2
VII	0	2	0	0	1	0	0	3	0
VIII	1	0	0	0	0	0	1	0	0
IX	0	1	0	0	0	0	0	1	0

## 5. Zahl der Weichstellen.

Im 2., 3. und 4. Lebensmonat weisen die meisten Fälle zwei Weichstellen fast symmetrisch auf. Mit fortschreitendem Alter nimmt ihre Zahl ab (Tab. 5).

Tabelle 5.

Anzahl der weichen Stellen bei Craniotabes.

Lebens- monate	männlich Anzahl			weiblich Anzahl			Summe		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
II	4	15	0	3	13	1	7	28	1
III	15	51	0	10	33	0	25	84	0
IV	15	51	3	7	21	1	22	72	4
V	23	32	0	6	8	0	29	40	0
VI	6	7	0	7	7	0	13	14	0
VII	4	1	0	5	3	0	9	4	0
VIII	0	2	0	3	2	0	3	4	0
IX	3	0	0	0	0	0	3	0	0

## 6. Lokalisation.

In den meisten Fällen fanden wir die weichen Stellen an den Rändern der Scheitelbeine im unteren Teil der Lamdarnaht. Bei einem kleinen Teile erstreckte sich die Craniotabes mit auf das Hinterbein oder Schläfenbein (Tab. 6).

Tabelle 6.

### Die Lokalisation der Craniotabes.

Zahl der Craniotabes . . . . .	179
1. Parietalknochen . . . . .	89,9 %
2. erstrecken sich von Parietalknochen bis zum Hinterhauptknochen . . . . .	9,4 %
3. erstrecken sich vom Parietalknochen über den Hinterhauptknochen zum Schläfenbein . . . . .	0,7 %

## 7. Jahreszeit.

Die Craniotabes findet sich häufig unter im Winter geborenen Säuglingen, bei im Sommer geboren dagegen seltener (Tab. 7).

Tabelle 7.

### Geburtszeit und Craniotabes.

Geburtszeit	Zahl der Craniotabes	%
Frühling (3., 4., 5. Monat) . . . .	29	21,6
Sommer (6., 7., 8. Monat) . . . .	12	9,0
Herbst (9., 10., 11. Monat) . . . .	31	23,1
Winter (12., 1., 2. Monat) . . . .	62	46,3
Zahl der untersuchten Säuglinge	1352	
Craniotabes . . . . .	116	
	Normalgeborenen	107
	Frühgeborenen	6
	Schwergeborenen	3

### 8. Geburt.

In den meisten Fällen handelte es sich um reif und glatt geborene Säuglinge (Tab. 7).

### 9. Ernährungsweise.

Meist waren die Säuglinge mit Craniotabes an der Brust genährt worden (Tab. 8).

*Tabelle 8.*

#### Ernährung und Craniotabes.

Zahl der untersuchten Säuglinge 1349

Craniotabes . . . . .	115	Natürl. Ernährung	106	92,2
		Zwienmilch- "	8	7,0
		Künstliche "	1	0,8

### 10. Wa R.

Unter 45 Fällen, bei denen die Wa R. bei der Mutter ausgeführt wurde, zeigten sich nur 2 Fälle als positiv.

### 11. Blutbefunde.

Bei 72 Fällen haben wir Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl bestimmt. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sowohl Hämoglobingehalt (durchschnittlicher Wert: 71 %) als auch Erythrozytenzahl (durchschnittlicher Zahl: 4667000) physiologischen Schwankungen unterliegen (Tab. 9).

### 12. Rosenkranz und Epiphysenaufreibung.

Unter 72 Fällen wiesen wir in 7 (9,7 %) Rosenkranz und nur in einem Fall Epiphysenaufreibung nach (Tab. 9).

Tabelle 9.

## Blutbefunde bei Craniotabes.

Name	Geschlecht	Lebens- monat (Tage)	Epiphysen- auftreibung	Rosen- kranz	Hämo- globin- gehalt (%)	Zahl der roten Blut- körperchen (10 000)
S. M.	männl.	89	—	—	68	380
	"	127	—	—	71	410
F. A.	weibl.	100	—	—	61	374
T. T.	männl.	83	—	—	59	440
E. K.	weibl.	127	—	—	66	422
K. T.	männl.	48	—	—	68	421
U. F.	weibl.	82	—	—	66	305
M. O.	männl.	142	—	—	58	420
S. M.	"	112	—	—	66	473
N. K.	weibl.	78	—	—	70	495
H. T.	"	123	—	—	73	461
H. M.	männl.	105	—	—	70	480
S. T.	"	96	—	—	67	433
T. T.	weibl.	96	—	—	55	384
M. O.	männl.	149	—	—	68	408
I. Y.	"	71	—	—	68	454
R. M.	weibl.	115	—	—	72	458
M. H.	männl.	125	—	—	66	461
K. Y.	weibl.	149	—	—	75	526
Y. S.	"	116	—	—	72	415
S. S.	männl.	45	—	—	78	440
T. K.	weibl.	53	—	—	70	498,5
T. M.	männl.	74	—	—	71	493,5
K. M.	weibl.	80	—	—	70	324
F. B.	"	94	—	—	77	512,5
H. S.	männl.	40	—	—	74	513,5
K. U.	"	80	—	—	88	546
M. O.	"	43	—	—	69	478,5
M. O.	weibl.	140	—	—	63	436
N. M.	männl.	65	—	—	65	323

Forts.)

Name	Geschlecht	Lebens- monat (Tage)	Epiphysen- auftreibung	Rosen- kranz	Hämo- globin- gehalt (%)	Zahl der roten Blut- körperchen (10 000)
K. H.	männl.	132	—	—	59	362
H. O.	weibl.	63	—	—	78	527,2
W. I.		93	—	—	75	430,4
U. I.	"	93	—	—	71	457,6
K. I.		170	—	—	70	538
E. K.	"	83	—	—	58	480
K. H.	männl.	112	—	—	73	414,4
H. N.		86	—	—	69	492
M. N.	"	40	—	—	58	485
N. N.	"	168	—	—	58	485
M. K.	weibl.	50	—	—	64	512
M. Y.	männl.	84	—	—	72	504
M. O.	"	118	—	—	58	392
T. N.	weibl.	83	—	—	64	428
K. T.	männl.	95	—	—	68	452
T. T.	weibl.	100	—	—	68	483
H. K.	männl.	60	—	—	65	507
J. K.	weibl.	104	—	—	82	440
S. F.	männl.	86	—	—	71	455
H.	"	60	—	—	76	486,5
T. K.	"	75	—	—	82	464,5
K. I.	"	100	—	—	78	492
H. U.	"	132	—	—	75	501
A. N.	"	113	—	—	79	598
H. K.	weibl.	60	—	—	80	524
M. S.	männl.	33	—	—	83	412,3
Y. T.	weibl.	48	—	—	78	490,6
Y. N.	"	130	—	—	70	518,8
T. N.	"	90	—	—	80	478,8
N. O.	männl.	132	—	—	70	536
T. O.	"	67	—	—	64	465
T. H.		110	—	—	79	458,5

(Forts.)

Name	Geschlecht	Lebens- monat (Tage)	Epiphysen- auftreibung	Rosen- kranz	Hämo- globin- gehalt (%)	Zahl der roten Blut- körperchen (10 000)
I. M.	weibl.	115	—	—	84	584
K. M.	"	110	—	—	61	403,5
Y. U.	männl.	116	—	—	77	508,5
E. K.	"	140	—	—	74	496,5
T. A.	weibl.	112	—	—	81	523,5
A. A.	männl.	96	—	—	72	528,5
N. Y.	"	153	—	—	78	516,3
J. S.	"	64	—	—	67	354
M. Y.	"	45	—	—	80	504
Y. Y.	"	83	—	—	74	440

### Ergebnisse.

Wir glauben annehmen zu dürfen, dass die Craniotabes in Osaka und Umgebung nicht rachitischer Natur ist, wofür wir folgende Gründe anführen möchten. In der hiesigen Gegend kommen Fälle von typischer Rachitis äusserst selten vor, während die Craniotabes ziemlich häufig bei gesunden Säuglingen anzutreffen ist. Diese Craniotabes verschwindet ohne irgend eine spezifische Behandlung. Röntgenologisch kann man bei dieser Craniotabes keine rachitischen Knochenveränderungen nachweisen.

Kürzlich haben Prof. IWAKAWA und seine Mitarbeiter über die Craniotabes in der Präfektur Niigata, wo Rachitis endemisch ziemlich häufig auftritt, berichtet. Sie fanden unter binnen eines halben Jahres geprüften 637 mit Muttermilch genährten Säuglingen bei 35 % derselben Craniotabes. Nach ihren Angaben kommt sie in Niigata bei Säuglingen im Alter von 2—4 Lebensmonaten vor. Schon vom 5. Lebensmonat ab ist die Nachweisziffer ziemlich niedrig. Im Winter und Frühling kommt die Craniotabes in Niigata am häufigsten vor. Blutehemisch wurden keine Verminderung des Blutphosphats

und röntgenologisch keine besonderen rachitischen Knochenveränderungen konstatiert. Daraus schlossen die Autoren, dass die Craniotabes in Niigata, wo typische Rachitis ziemlich häufig zu beobachten ist, im ersten Lebensquartal, in keinem Zusammenhang mit dieser steht.

Um sicher entscheiden zu können, ob die in Japan vorkommende Craniotabes rachitischer Natur ist oder nicht, erscheint uns eine genaue histologische Untersuchung von grösster Wichtigkeit.

Die Literatur über das histologische Bild von rachitischer Craniotabes ist noch ziemlich spärlich. HESS wies entlang den Trabekeln eine Wucherung des osteoiden Gewebes nach. DALVELL, MACKAY und HELEN untersuchten 7 Fälle von Craniotabes histologisch, wobei sie stets eine Wucherung des osteoiden Gewebes feststellen konnten.

Wir hatten hier kürzlich Gelegenheit einen Fall von Craniotabes an einem 4 monatigen Säugling histologisch zu untersuchen. Mikroskopisch konnten wir nachweisen, dass die Knochensubstanz dünn ist, die Markräume erweitert sind und die Marksubstanz völlig verschwunden und durch Fibrin ersetzt ist. Nirgends lässt sich eine Bildung von osteoiden Geweben konstatieren. Die obigen Befunde stimmen mit denen der porotischen Knochenveränderung völlig überein. IWAKAWA und seine Mitarbeiter konnten auch keine typischen rachitischen Knochenveränderungen am Schädel feststellen, sondern eine osteoporotische Veränderung.

Die Entstehungsursache der bei uns vorkommenden Säuglingseraniotabes ist noch nicht geklärt, jedoch weist vielleicht die Tatsache, dass es sich meist um Brustkinder handelt, deren Mütter viel Milch absondern, darauf hin, dass eine Calciumstoffwechselstörung vorliegt. Die Untersuchungen hierüber sind noch im Gange. Bei nächster Gelegenheit werden wir darüber berichten.

### Zusammenfassung.

In Osaka und den Städten seiner Umgebung fanden wir 316 Craniotabes Fälle unter 3908 völlig gesunden bis zu einem Jahr alten Säuglingen. Bei den betroffenen Säuglingen handelte es sich meist um gut genährte kräftige Brustkinder. Am häufigsten trifft man die Craniotabes im 3. Lebensmonate an, dann folgen der vierte, zweite und schliesslich der erste. Ohne irgendwelche therapeutischen Massnahmen verschwand diese Craniotabes meist im sechsten Lebensmonat. Wir glauben annehmen zu dürfen, dass die Craniotabes in Osaka und Umgebung nicht rachitischer Natur ist.

### Literaturverzeichnis.

- 1) BARENBERG u. BLOOMBERG, Amer. Jour. Dis. Child. 28, 1928.
- 2) HESS, Rickets, Philadelphia, 1929.
- 3) JUNDALL, Acta paediatr. 12, 1931.
- 4) DALVELL, MACKEY u. HELLEN, Med. Res. Council, 1923.



## **Degenerative Encephalopathy in Infants and Children at Batavia.**

By

**Dr. W. J. C. VERHAART.**

Neuropathologist of the School of Medicine of Batavia.

Through the kindness and co-operation of Prof. TEN Bokkel HUININK and Dr. DE HAAS, professor and lecturer of pediatrics in the School of Medicine of Batavia I had the opportunity to examine clinically and by post-mortem a relatively large number of infants and young children suffering from encephalitic symptoms. Some of these cases I shall describe separately, because they differ in some way from the others, but most of them I shall indicate in a table, because the deviations are similar.

It was not possible in most of the cases to make a diagnosis during life, except meningitis acuta and some cases of tuberculous meningitis, though in these usually it was only the pulmonary affections which made the diagnosis possible. A number of encephalopathia saturnina cases could be distinguished and have already been recorded; some remarkable cerebral diseases have also been described, but they were only diagnosed after death (No. 9 and 10). Furthermore a case of total degeneration of the cerebral hemisphere has been published and a case has been observed clinically resembling postvaccinal encephalitis, which after death proved to be a rapidly ascending poliomyelitis. (Nos. 11 and 4.)

Beside these cases a great number of infants entered the pediatric ward of the C. B. Z. which suffered for some days

from fever, convulsions, vomiting, diarrhoea and numbness. During clinical examination deep numbness, rigidity of the neck, convulsions, uncoordinated ocular movements, convergent strabismus, opisthotonus and general restlessness were usually observed. The alimentary condition in most of the cases was good; the cerebro-spinal fluid showed slight, or no, abnormalities; symptoms of syphilis were absent, the duration of the disease was often not more than a week, in many cases only amounting to some days.

One case of encephalitis was found in a Chinese boy, 1 1/2 years of age, who for some days suffered from fever and general convulsions. The opening between the upper and lower eyelids on the right side was smaller than on the left; the alimentary condition was bad; both lungs showed bronchopneumonic foci. After death severe inflammation in the cerebral nervous system was manifested by thick collars of lymphocytes and some granular cells around the vessels and enlarged microglia cells in the nervous tissue surrounding the vessels, intermixed with some polymorphonuclear leucocytes. In some spots a small abscess was present. The inflammation was very marked along the walls of the 3rd. and 4th. ventricle in the substantia nigra and the tegmentum of the mesencephalon, in the substantia perforata anterior, and in the central reticular nuclei of the medulla oblongata, also the pons. Some inflammation was found in the lateral nuclei of the thalamus, in the globus pallidus, in the capsula interna and the pes pedunculi. In the motor nuclei of the cerebral nerves a varying degree of inflammation was found; there was no neuronophagy, no concentration of the inflammation round the motor ganglion cells. In the olivary nuclei some microglia cell-knots mixed with lymphocytes occurred. In this case the kind and localisation of the inflammation were typical of epidemic encephalitis. *Other cases of encephalitis were not found in children and infants, who came to autopsy during the last 5 years in Batavia, all the others were, except meningitis and the already mentioned cases, encephalopathy of toxic origin with pure degenerative alterations and slight glial reaction.*

The children above one year of age usually showed perivascular lacunae with some compound granular cells and degenerative alteration of the myelin sheaths in the cerebral white substance. There was found in the infants a more or less intensive ganglion-cell degeneration in the cerebral cortex and in the lenticular nucleus accompanied by swelling of the vascular and leptomeningial endothelium-cells with hyperaemia of the brain. A small number of rod-cells and other enlarged microglia cells were found with slight enlargement of the neuroglial nuclei, while underneath the ependyma of the lateral ventricle a thick layer of glial nuclei was present. In the cerebellum a slight degree of degeneration of the Purkinje cells was found, proliferation of the Bergmann glia cells in some cases; one or two »Gliastrauwerke» (foci of phagocytosis of the dendrites of Purkinje cells) were present in the more chronic cases, accompanied with marginal gliosis in the cerebrum and the cerebellum. In some cases fresh perivascular haemorrhages occurred especially in the cerebral and cerebellar white substance, but this is a very common condition in patients suffering from convulsions. Enlargement of the lateral ventricles was uncommon, degeneration of the white substance, as seen in the saturnine encephalopathy was not found, perivascular glia cell infiltration did not occur. In 3 cases uncommon degenerative changes were found, namely:

Ettie, a native girl, 3 years of age, was dying when entering the hospital; she had been ill for one year, gradually lost weight and during the last day of her life showed unspecific diarrhoea and uncoordinated ocular movements; after death gastritis and hepatitis were found, the brain was hyperaemic, the lateral ventricles were enlarged. In the cerebral cortex only a very slight ganglion cell degeneration was present; there were no rod cells. Beneath the ependyma of the lateral ventricles, there were a great number of large vessels with hypertrophied walls surrounded by large lacunae with macrophagic, compound granular cells and a loose gliosis. The ependyma covering the caudate nucleus was doubled and accompanied by a thick layer of glial nuclei.

J. Nian, 14 months old, suffered for 3 weeks from unspecific diarrhoea and vomiting without fever or convulsions, the

faeces did not contain blood or mucus. Twelve days before death the child entered the hospital; he was very anaemic, numb and toxic; there was convergent strabismus; the deep reflexes were exaggerated, the tonus of the limbs was low. There was a bilateral dorsal plantar reflex, all voluntary movements were possible, the abdominal reflexes could not be elicited, sitting and standing were not possible, the spinal fluid showed no abnormality. At the post-mortem examination a bronchopneumonia was found with purulent bronchitis and fatty infiltration of the liver, the cerebral convolutions were somewhat atrophic, the lateral ventricles were enlarged. In the white substance of the cerebral convolutions a great number of perivascular lacunae were present with some granular cells and thickening of the vessel-walls. Especially in the insular white substance these lacunae were numerous and of larger dimension. In the cerebral cortex the neuroglia was somewhat enlarged, there were degenerative foci, the ganglion cells were of irregular shape and indistinct contours, the marginal glia had proliferated, below the ependyma of the lateral ventricles a triple layer of glial nuclei was present. In these cases we found many perivascular lacunae that were not present in most of the other cases.

A very severe ganglion cell degeneration was found in the 2 year old Chinese girl, T. F. Jin, who, for one month suffered from tetanus-like convulsions of the whole body with severe opisthotonus. Between these convulsions the limbs could be moved freely, the deep reflexes were exaggerated. The fluid showed no abnormalities, Wassermann's reaction was negative, the alimentary condition was bad, the faeces contained dysentery Y bacilli. In the brain, there was severe ganglion cell degeneration, especially in the four outmost layers of the cerebral cortex, the oligodendroglia was swollen, only the nucleus was left in most of the ganglion cells. The neuroglia cells in the white substance showed amoeboid shapes; around some vessels was oedema, but granular cells were absent. In the putamen and in the nucleus dentatus cerebelli were concretions on the vessel walls; the ganglion cells in the last mentioned nucleus were shrivelled, in the lamellae of the cerebellum some lacunae were found. Underneath the ependyma of the lateral ventricles was a double layer of glial nuclei. In this case before death it was already certain that an unusual cerebral disease was present, because in none of the other cases were there such extensive and prolonged convulsions. Still in the brain only degenerative changes were found, similar to those in the other cases, only more intensive and widely spread. Furthermore in 10 other children

relatively severe degeneration was found, one example of which I shall describe and the others are indicated in the table.

T. N. Tjoen, a Chinese girl aged 20 months, developed fever on April 11, 1932; two days later she had convulsions in the right limb, which spread on the following day to the other limb and afterwards especially affected the left arm. The patient showed rigidity of the neck and Kernig's symptom, the plantar reflexes were dorsal, the fluid contained 4 cells, Nonne's reaction was feebly positive; the patient died 5 days after the beginning of the disease with hyperpyrexia. In the cerebral cortex were a small number of rod cells, the ganglion cells were partly shrunken, underneath the pia mater was a layer of granular cells, in the white substance some larger vessels showed perivascular oedema and were surrounded by a small number of granular cells and enlarged microglia cells; the vessel walls were somewhat swollen, the neuroglia was not enlarged, there was a distinct marginal gliosis.

In the cerebellum the Purkinje-cells were deformed and had decreased in number, the Bergmann glia cells were increased in number, but not enlarged, there were some »Gliastrauwerke» (foci of phagocytosis of the dendrites of Purkinje-cells) in the molecular layer. The ganglion cells of the nucleus dentatus were also deformed and diminished in number, there were a small number of glia knots. The vessels of the lenticular nucleus were accompanied by lime-containing concretions.

Most of the other patients showed only very slight cerebral changes after death; 26 of them were examined; in 4 cases no changes at all were found in the central nervous system.

One of them, L. T. King, a Chinese boy, aged 20 months, fell ill 4 days before he entered the hospital; he had high fever, convergent strabismus and twitchings in the fingers. When entering the hospital, he was in a relatively good alimentary condition; there was rigidity of the neck, severe numbness, the arms were mostly in an extended position, the deep reflexes were exaggerated, the patient sometimes showed opisthotonus and slight twitchings in the arms and hands. The legs were kept in a flexed position, tonus was not increased, patellar reflexes could not be elicited, deep foot reflexes were normal, at the left side was ankle clonus, the plantar reflexes were dorsal. Six days after the beginning of the disease the patient died. There was bronchopneumonia, but there were no cerebral changes.

An example of a patient with slight degenerative changes in the central nervous system was T. P. Tiong, a Chinese boy 7 months of age, who for one week suffered from fever, diarrhoea, numbness and a few convulsions; rigidity of the neck was not detected, ocular movements were incoordinated, the spinal fluid was normal. The post-mortem examination showed a purulent bronchitis with bronchopneumonia, otitis media and fatty degeneration in the liver. The leptomeninges were swollen; there was a quantity of fluid between the meninges and the brain. In the cerebral cortex the ganglion cells in the 3rd. and 4th. layers were diminished in number, there was a small number of rod cells, the pia mater and the vessel walls were somewhat swollen, the neuroglial nuclei were enlarged; in the white substance no changes were present.

In 12 cases the changes were very slight, indicated in the table by the sign + —; the most constant changes were ganglion cell degeneration in the cerebral cortex accompanied by a small number of rod cells, or other enlarged microglia cells. The next most frequent condition was hyperaemia of the brain and swelling of the walls of the small vessels; somewhat less frequently gliosis beneath the walls of the ventricles; in most cases there was proliferation of the Bergmann glia. In the other organs usually pneumonia or bronchopneumonia was present; in 8 cases there was considerably fatty degeneration of the liver.

The table shows that except in the 2 first mentioned cases there are no clinical symptoms that enable us to distinguish between a severe and a very slight degeneration in the brain. In the 13 first mentioned patients who showed a severe degree of degeneration the duration of the disease was somewhat longer than in the others, but in these latter a duration of 3 months, 2 months and 1 1/2 months occurred, while in the severe cases one of them only showed distinct symptoms during one day and most of them were only ill for a very short time.

*The changes described are to be regarded as an unspecific reaction to toxic agents*, by which, as has already been demonstrated by LOTMAR, the reaction is much more dependent on the intensity than on the type of agent. It is my opinion



No.	Name	No. of postmortem	Race	Sex	Age	Duration of disease	Convulsions	Toxic	Rigid, o. t. neck	Numbness	Babinski	Focal symptoms	Strabismus q. s.	Alimentary condition	Liquor	Vaccination	Diet
1	W. J. Tjoeng	1166	C.	M.	5 y.	3 d.	1 d.			—	++	convulsions r. limbs.			None + 7 cells	—	cond. milk
2	L. P. Kian	1362	C.	M.	1 y.	2 m.	—	+	—	—	—		+			—	cond. milk
3	Ethie	4208	L.	F.	3 y.	1 y.	—	—	—	—	—			bad	—	—	breast
4	P. F. Lie	1137	C.	M.	5 m.	13 d.	—	—	—	—	—					—	breast + e milk
5	T. F. Jin	3183	C.	F.	2 y.	1½ m.	++	—	—	++		opisthoton deep refl. ++		bad			breast + e milk
6	J. Hian	2892	C.	M.	11 m.	3 w.	—	+		+		deep refl. Babinski +	+		high press.		
7	T. N. Tjoen	2872	C.	F.	20 m.	5 d.	++	+				Babinski +	+		None + 4 cells		breast + b
8	T. J. Nio	2896	C.	F.	20 m.	1½ m.	—					whooping cough.		bad			
9	K. T. Nie	2921	C.	F.	6 m.	8 d.	+							moderate			
10	L. S. Hoei	2966	C.	M.	22 m.	1 d.	+			+	+			bad			cond. milk
11	T. K. Moy	2970	C.	F.	6 m.	5 d.					+		upwards	moderate			breast
12	L. P. Kio	3010	C.	M.	4 m.	18 d.	+	+				exagger. deep refl.		good			breast + e milk
13	O. K. Eng	3020	C.	M.	8 m.	1½ m.				++	+	opisthot. Babinski		moderate			breast + e milk
14	L. A. Moy	4502	C.	F.	5 m.	6 d.	+						uncoor.	good	high press.		breast
15	H. Thung	4495	C.	M.	7 m.	8 d.	++			+	+		uncoor.	good	high press.		breast + ric
16	L. A. Moy	4163	C.	F.	8 m.	6 d.				+	+		+	moderate			breast + b
17	L. S. Ten	4135	C.	M.	15 m.												
18	T. T. Moy	4104	C.	F.	5 m.	8 d.	+					opisthot.	uncoor.	fat			breast
19	T. E. Hok	4085	C.	M.	8 m.	9 d.		+	—	restless		vert. nystagm. exagg. deep refl.		bad			breast + e milk
20	A. T. Lau	3998	C.	M.	11 m.	3 m.	++										
21	L. S. Kie	3992	C.	M.	8 m.	4 d.	+			+		opisthot.	uncoor.	moderate			breast + gl
22	L. A. Moy	3783	C.	F.	5 m.	7 d.		++				opisthoton.		thin	yellow high press.		cond. milk +
Keratomalacie																	
23	L. J. Moy	3763	C.	F.	4 m.	7 d.	+	+	—			wide pupils	uncoor.	moderate			cond. milk sugar
24	T. T. Woen	3713	C.	M.	9 m.	5 d.	+		—		+	otitis mediar. a. l.		good			breast + ric
25	L. T. Kin	3360	C.	M.	20 m.	6 d.	+		+		+	opisthotonus	strab.	good			breast + e milk + ric
26	T. T. Jin	3344	C.	F.	3 y.	3 d.		Trismus.		Cyanosis;		hollow back		moderate			breast + ric banana
27	T. P. Tjong	3488	C.	M.	7 m.	7 d.	+		—	++			uncoor.				
28	Tinnie	3245	L.	F.	3½ y.	5 d.		+				elevated deep refl.		moderate			
29	O. H. Kien	3195	C.	M.	16 m.	15 d.	+					opisthot.	conv.	thin			breast + Ka Joe + rice
30	H. O. Kew	3177	C.	M.	3 y.	6 d.	+	?	—			r. hand extended	conv.				
31	H. K. Jang	3147	C.	M.	1½ y.	7 d.	—	+				exagg. deep refl.	upwards	thin		+	
32	L. J. Bing	3143	C.	M.	10 m.	2 m.	+		++	+				atroph.	—		cond. milk
33	P. S. Se	2965	C.	M.	5 m.	9 d.	—	Coma	+			reflex. —		good		+	breast
34	O. W. Boen	2829	C.	M.	10 m.	1 d.	—	attacks of cyanosis		+		exagg. deep refl. hyperton. l. cyanosis	conv.			+	
35	L. S. Lio	2809	C.	M.	15 m.	12 d.	+			++				good			breast + ric banana
36	T. K. Nio	2787	C.	F.	6 m.	1 d.	+		—			stiff limbs	conv. uncoor. denate	dystrophic good			breast
37	T. S. Ngo	2767	C.	M.	7 m.	13 d.			+								
38	T. T. Sia	2607	C.	M.	8 m.	18 d.						general restlessness.	conv.	good			
39	S. T. Kiat	2508	C.	M.	5 m.	1½ m.						no neurol. symptoms		bad			



Diet	Organa ect.	Hyperemia	Degen. o. ganglion cells	Rod cells	Swelling of vessel walls	Haemorrhages	Pro. o. Bergmann glia Subependymal gliosis	Peculiarities
milk		++	+		small vessels			perivase. necroses
milk	t.b. pulmonum	+	+	+	—	+	+	
	—	++						
	bilat. bronchopn.	—	+	+	+			gliosis in c. subth. round the lat. ventr. and quadr. ant.
+ cond.	dysentery Y.		++		concretions		+	
	bronchopn. + fatliver	—			marginal gliosis		++	perivase. lacunae in cortex a. wh. subst. gliastrauchwerke
+ banana	—		+	+	edema in wh. subst. +	marginal gliosis	+	+
	fatliver		+	+		ganglion cell deg. in striatum	++	gliosis in striatum
			++		in N. N. 4 a. 6 Oliv. N. N. retic.		+	gliosis marginal
milk	bronchopneumonia		+	+	+			extensive ganglione. deg. in nucl. lent.
	bronchopneumonia fatliver		+	+	+		+	
+ cond.	purulent bronchopneumonia	+	+	+	+		+	+
+ cond.	pneumonia	+	+		+	arachnoidal	+	+
		+	+	+	+		+	+
+ rice		+	+	+	+	perivase. in cerebellar wh. subst.	+	+
+ banana		+	+	+			+	+
					some perivase. lacunae in cortex a. white substance			gliosis marginal some rod cells
+ cond.		+	+	+		perivascular	+	+
	pneumonia. broncho-pneumon.		+	—	concrements along vessels of putamen.			microglia in cortex cerebelli
+ glaxo	fatliver		+	—	+		+	+
milk + rice	bronchopneumonia	+	+	+	later ventricles enlarged		+	
milk + r	bronchopneumonia	+	+	+	+	microglia in cerebral white substance	+	swelling pia mater
+ rice	otitis media							
+ cond.	bronchopneumonia							
+ rice								
+ rice + na	hyperplasia r. + hypoplasia l. kidney	+						
	pneumonia + fatliver	+	+	+	+			
	pericarditis	+	+	+	+			swelling pia mater
+ Kadjid + rice	bronchopneumonia colitis ulcerosa		+	+	—			rod cells in oliv. nucl.
	r. bronchopneumon. bronchitis		+	—		some granular cells. Neuroglia somewhat enlarged		
milk	fatty liver. + subehr. enteritis		+	+				
		+	+	+	+		+	+
					some perivase. lacunae, some granular cells			swelling pia mater
+ rice + na	lobar pneumonia + otitis media	+	—			perivascular		lat. ventricles distended
	ulcera jejuni	+	—			perivascular		gliosis marginal
	anaemia	+	+	+	+	below pia mater		swelling pia mater
	bronchopneumonia + fatty liver	+	—	+	+			gliosis marginal
	sepsis. + fatty liver + perihepatitis			+	+	below pia mater		some leucocytes in pia m.; plasma cells



that the infant brain is much more sensitive to all kinds of agents than the adult brain; for this reason at necropsy in infants, changes can more readily be shown. Especially the slight changes — which were almost always present in my patients — slight swelling of the vessel walls and of the pia mater, subependymal gliosis, enlargement of the glial nuclei seem to me to be rapid in development, and perhaps they may be completely recovered from.

Such changes have been found by M. J. NEUSTADT, who out of 320 patients suffering from acute diarrhoea found 14 with signs of meningitis, meningo-encephalitis or encephalitis. In 2 cases in which he could perform post-mortem examinations, he found degenerative changes in the cerebral cortex and in a lesser degree in the midbrain. Further details I cannot give, as I could only get his account in abstract form.

W. R. BRAIN described 6 cases, mainly older children, who showed distinct focal symptoms. The 6th patient was a boy, 3 years of age, who for 3 days suffered from vomiting, restlessness, rigidity of the neck and numbness; the brain was oedematous, with hyperaemia, degeneration of some groups of ganglion cells and perivascular circular haemorrhages with parenchymatous degeneration of the liver and the kidneys. Injection of rabbits and monkeys with lumbar fluid gave no results.

CHARLES L. BROWN and DOUGLAS SYMMERS described 11 cases of acute brain disease in children, occurring in the summer of 1922 and 1923 during great heat. The clinical symptoms were vomiting, headache, fever, convulsions, rigidity of the neck and nystagmus. In 5 of these cases the brain was examined after death and oedema, hyperaemia, swelling of the vessel walls and perivascular lacunae were found, without signs of encephalitis. Severe ganglion cell degeneration in the cerebral cortex was found by Low in 5 cases in children between 3 months and 5 years of age, who for some days suffered from cerebral symptoms with vomiting and diarrhoea. Swelling and hyperaemia of the brain with extensive liquefaction of the ganglion cells and glial reaction were the most important changes.

FERRARO and SCHEFFER in 2 cases of infants with measles and encephalitis found only degenerative changes, particularly ganglion cell degeneration in the cerebral cortex.

MOSSE found the same in one case.

WALTHART described 2, WINKELMANN 4 cases of encephalitis with rheumatism, in which the necropsy showed no inflammation. WINKELMANN only found degenerative changes and reaction of mesoderm and neuroglia and came to the conclusion that only unspecific changes were present, as found during infectious diseases and intoxications of very various character.

So also in the literature the unspecific encephalopathy is known, characterised by parenchymatous degeneration and proliferation of the sheaths, the vessels and glia. This encephalopathy proved to be present in 39 out of 41 infants and young children, clinically diagnosed as encephalitis.

#### Literature.

1. W. RUSSELL BRAIN, DONALD HUNTER a. H. TURNBULL. Meningo-encephalo-myelitis of Childhood. *Lancet*. V. 216. 1929. 2. 2. — 2. C. I. BROWN a. D. SYMMERS. A newly recognized disease of children. *Am. Journ. o. Dis. o. Children*. V. 29. 1925. — 3. A. FERRARO a. I. H. SCHEFFER. Toxic encephalopathy in measles. *Arch. o. Neurol. a. Psych.* V. 27. No. 5. May 1932. — 4. J. H. DE HAAS en W. J. C. VERHAART. Encephalitis post-vaccinalis in Ned. Indie. *Maandschr. v. Kindergeneeskunde* Jaarg. 5. No. 2. 1935. — 5. F. LOTMAR. Zur Wirkung des Dysenterietoxines auf das Z. N. S. *Zeit. neur.* 8. — 6. A. A. LOW. Acute toxic Encephalitis in Children. *Arch. o. Neurol. a. Psych.* V. 23. 1930. — 7. M. J. NEUSTADT. Cerebrale Erscheinungen bei akuten Diarrhöerkrankheiten bei jungen Kindern. *Sovet Pediatr.* 4. Refer. *Zentr. Neur.* 75. H. 5. Eugen Kagarow. — 8. KARL WALTHART. Ueber eigenartige Hirnerkrankungen im Kindesalter. *Schw. Arch. f. Psych. u. Neurol.* Bd. 27. H. 2. 1931. — 9. W. VERHAART. Encephalopathia saturnina in Chinese Infants. *Trans. ninth Congress Far east. Assoc. o. Trop. Med.* Nanking 1934. — 10. W. VERHAART. Zur Wilson-Pseudosclerosegruppe gehörende Erkrankungen bei jungen Kindern. *Zeit. neur.* 150. 4. 1934. — 11. W. VERHAART. Die Faseranatomischen Verhältnisse des Hirnstammes nach Zerstörung des Grosshirnmantels. *Zeit. neur.* 154. 1936. — 12. N. W. WINKELMAN a. JOHN I. ECKEL. The brain in acute rheumatic fever. *Arch. o. Neurol. a. Psych.* V. 28. No. 4. Oct. 1932.

## **A Simple Method of Studying the Retraction of the Blood Clot.**

By  
**ANNA ALMQUIST.**

When the blood has left the blood channel it soon coagulates. A uniform jelly-like mass is formed, which at first adheres to the side of the vessel in which the blood has been collected. Gradually the clot becomes detached from the side of the vessel and retracts, while the serum is forced out and settles like a cloak between the clot and the side of the vessel. This power of retraction has acquired a certain amount of importance in the differential diagnosis between the various forms of haemorrhagic diathesis. — It is considered to be associated with the presence of normal thrombocytes. A diminution or total inhibition of retraction is one of the characteristic features of Werlhof's disease or thrombocytopenic purpura, and the same phenomenon is also met with in other morbid conditions with low thrombocyte values, as, for instance, sometimes in leucaemias.

The most common method of studying the retraction of the blood clot is to take 1—2 cc. of blood in a small test-tube and then observe how the clot behaves. Normally it will have retracted in from 12 to 24 hours. According to ORTIZ and MATZDORFF, this method, however, is very unreliable and they recommend FRANK'S method instead, in which watch-glasses are used in place of test-tubes.

A method in which an attempt has been made to avoid as much as possible the disturbances in the process of coagulation caused by the blood coming into contact with foreign surfaces has been described by MONTANARI. This method is as follows: From 0.5 to 1 cc. of blood is transferred to a thoroughly cleansed

rubber slab, which is then kept in a damp chamber. In normal cases a bubble of serum will be forced out onto the surface of the drop of blood within the space of a few minutes. The proportion between the increasing volume of the drop of serum and that of the clod is determined and when this ratio is constant the retraction is complete. In this method the mean values are 63 minutes for the beginning of the retraction and 122 minutes for its completion.

Even apart from the fact that the last-mentioned method is too complicated, all these methods have one drawback in common, they require such a large quantity of blood that a venous puncture is necessary. That is no doubt the reason why the retraction test, at least in pediatric practice, has not become the diagnostic aid it should by rights be. We have therefore tried at the Gothenburg Children's Hospital to find a method where the quantity of blood obtained from an ordinary prick of the finger would be sufficient.

The literature contains descriptions of a few such "micro-methods". JOLLY suggests that the blood be allowed to escape into a fine, sterile glass-tube about 2 cm. in length, and then sealing up the ends of the tube in a flame.

SOOY and MOISE describe another capillary tube method. They collect the blood in capillary tubes, 0.2—0.3 mm. in width, and measure the retraction under the microscope with the aid of a micrometer. At the same time they estimate the coagulation time of the blood, which they consider to be complete when the clot begins to detach itself from side of the glass. The interval from the moment the blood begins to flow from the finger-tip until no further contraction of the clot can be seen under the microscope is the time of the complete retraction. In normal person this interval is from 25 to 45 minutes.

A corresponding method to that of MONTANARI, in which the contact of the blood with foreign substances is reduced to a minimum, has been suggested by HUSTIN. He allows a drop of blood from a slight prick in the finger to drop into liquid paraffin. Normally the drop of blood will separate into two small globules within 24 hours — one of the globules consisting of expressed serum and the other of a firm clot. By a special device the retraction is also determined quantitatively.

Of these "micromethods", JOLLY's capillary tube method has a great advantage over the others owing to its simplicity.

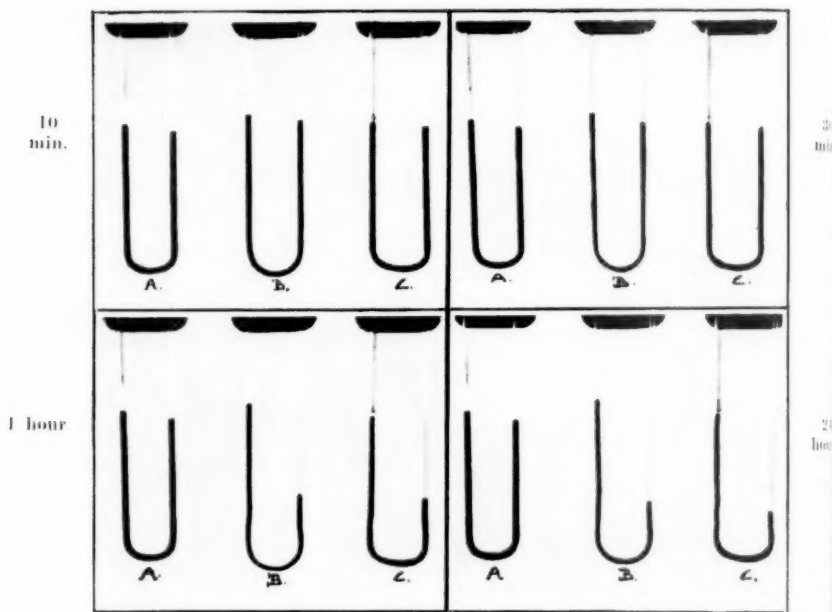
In capillary tubes the contact area between the blood and the glass will, it is true, be comparatively large but provided the tubes are absolutely clean this influence can be regarded as a fairly constant factor from case to case, which has no disturbing effect on the retraction itself. It does not, however, seem appropriate to seal the ends of the tube in a flame, for even if the tube is very long in proportion to the column of blood in the tube, the essential conditions for both coagulation and retraction may be altered by the high temperature to which the glass and the air contained in the tube have been subjected.

The method that has been tested at the Gothenburg Children's Hospital is also a simple capillary tube method. We use U-shaped test-tubes of about 1 mm. in diameter and limbs of 4—5 cm. in length.<sup>1</sup> The blood is allowed to flow by capillary attraction into the capillary tube direct from the prick in the finger so that the limbs become about half full. To prevent evaporation at the two surfaces we at once place the specimen in a damp chamber (the tubes are placed in a tapering wine-glass covered with a bell-jar together with a Petri dish filled with water). The specimen is then allowed to stand at room temperature.

We decided on U-shaped capillary test-tubes for two reasons. They are more easily handled than straight tubes — it is obvious that a straight tube, open at both ends, must be handled very carefully as otherwise the blood will be disturbed or even run out of the tube altogether. Besides, the U-shaped tubes have another great advantage in that the retraction is seen much plainer in them than in the straight tubes. We learnt this very soon in our attempts to discover a practical method of studying the retraction. The explanation is fairly obvious: when the clot in a thin, straight tube has otherwise become detached from the sides and contracted to a thin thread both ends of the clot are in general still adherent

<sup>1</sup> Such tubes can be made easily by bending straight capillary tubes of suitable length in a flame, or they may be obtained from the firm of Graves, Stockholm.

to the sides of the tube. The tendency of the clot to contract lengthwise cannot therefore be effected at first in a straight tube, instead it is kept extended until the fixation loosens at one end or the other. In a U-shaped tube, on the other hand, a slight but quite evident effect of the elastic



A. Purpura Werlhofii.

B. Pericarditis.

C. Healthy Person.

Hb 62 %

Hb 60 %

Hb 80 %

Threocytes 31 000

Threocytes 216 000

Threocytes 217 000

*Retraction of the Blood Clot in Morbus Werlhofii and in Cases with normal Threocyte Values.*

forces retracting the clot in a longitudinal direction can be seen already at an early stage. A slight contraction lengthwise is possible owing to the fact that the clot, which is by this time much thinner than the lumen of the tube, settles on the *upper* side of the curved juncture between the two limbs of the test-tube — in other words it occupies the shortest



distance between the two fixed points on the surface. In this way there is room for a wider layer of serum at the bottom of the tube (vertex), whereby the retraction is shown off still better (cf. Fig. 1 B and C in Plate 2).

When the clot finally becomes detached from the surface there usually occurs a rapid retraction of the extended clot; within a few minutes it shrinks to a much smaller, slightly spiral, thin column, while the serum accumulates in an increasingly higher layer on top. This process can be accelerated by gently tapping or shaking the tube a little so that the clot loosens from the sides of the tube sooner than if the specimen is left entirely alone. It is very important, however, that one proceeds very cautiously, for before the clot has become fairly solid a number of red blood corpuscles may easily force their way out into the serum, and one therefore runs the risk of obtaining a less evident result. As a rule the clot is more firmly fixed to the sides of the limb through which the blood ran in (irregularities on the sides of the tube caused by the blood that has passed over or adhered to the side), and therefore in most cases the clot contracts away from the wall of the glass only in the other limb. We thus get as a rule a characteristic picture of one limb containing a dark-red clot while in the other we see a shorter, dark-red column at the bottom and above it a layer of clear, yellowish serum. It is only very rarely that one does not succeed in getting the clot to loosen at one of its ends, but if it is plainly seen that the clot has shrunk together, as described above, the retraction may nevertheless be regarded as normal.

In those diseases associated with thrombopenia, on the other hand, we see an entirely different state of things. In such cases retraction is entirely or partly inhibited, even after 24 hours or more we have the same picture as at the beginning, or a layer of serum, measuring not more than a millimetre or two in depth, in one of the limbs of the test-tube. This lack of retractive power seems to be particularly evident in Werlhof's disease.

In the material available for testing this method with

Table 1. Retraction of Blood Clot in Persons with Normal Thrombocyte Counts in Parallel Tests made Simultaneously. (Height of column of blood about 9 cm.)

		Test No. 1		Test No. 2	
		5 min.	Commencing retr. along side	Commencing retr. along side	
1. Verner H. 3 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> years . . . . .		20	Evident	Evident	
D.: Neuropathia . . . . .		45			
Temp. . . . .		50	6 mm. layer of serum		
Sed. React. micro . . . . .		100 hour	10		
Hb. . . . .		140	10	11 mm. layer of serum	
R. B. Cs. . . . .		905	11	16	
W. B. Cs. . . . .		525	14	18	
Thrombocytes . . . . .		2400	15	18	
2. Leif A. 5 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> years . . . . .		0-15 min.	No evident retr.	No evident retr.	
D.: Enuresis . . . . .		20	Commencing retr. along side	Commencing retr. along side	
Temp. . . . .		25	Vigorous	Evident	
Sed. React. micro . . . . .		30		Vigorous	
Hb. . . . .		55			
100 hour			13 mm. layer of serum	2 mm. layer of serum	
R. B. Cs. . . . .		129	19	6	
W. B. Cs. . . . .		125	20	17	
Thrombocytes . . . . .		135	21	19	
		400	24	26	
		2400	24	26	
3. Lars-Olof A. 8 years . . . . .		0-15 min.	No evident retr.	No evident retr.	

3. Lars-Olof A. 8 years		0-15 min.	No evident retr.		No evident retr.	
D.: Diabetes mellitus, glycaemia 0.24 %			Commencing retr. along side		Commencing retr. along side	
Temp. . . . .		29	Evident		Evident	
Sed. React. micro . . . 7 mm		25	Vigorous		Vigorous	
Hb. . . . .		35	1 mm. layer of serum		2 mm. layer of serum	
R. B. Cs. . . . .		45	129 hour		3	
W. B. Cs. . . . .		125	11		11	
<i>Thromb.</i> . . . .		130	15		15	
		135	17		18	
		400	19		20	
		2400	19		21	

4. Sven-Olof B. 4½ years		5 min.	Commencing retr. along side		Commencing retr. along side	
D.: Anaemia sec. . . . .		19	Evident		Evident	
Temp. . . . .		15	Vigorous		Vigorous	
Sed. react. micro . . . 10 mm.		35	3 mm. layer of serum		3 mm. layer of serum	
Hb. . . . .		40	5		7	
R. B. Cs. . . . .		100 hour	15		13	
W. B. Cs. . . . .		115	15		19	
<i>Thromb.</i> . . . .		130	17		21	
		135	23			
		400	23			
		2400				

Cont.

		Test No. 1		Test No. 2	
5. Bengt M. 10 years . . . . .		0-29 min.			
D.: Pancarditis + Septicaemia . . . .		25 "			
		40 "			
Temp. . . . .		38.7			
Sed. Rect. micro . . . . .		100 hour			
Hb. . . . .		115 g			
R. B. Cs. . . . .		200 "			
W. B. Cs. . . . .		300 "			
Thrombocytes . . . . .		500 "			
		2400 "			
			No evident retr.	No evident retr.	
			Commencing retr. along side	Commencing retr. along side	
			Evident	Evident	
			3 mm. layer of serum	8 mm. layer of serum	
6. Ragnar L. 12 years . . . . .		0-30 min.			
D.: Pneumonia ac. 6th day . . . .		45 "			
		115 hour			
Temp. . . . .		40.9			
Sed. Rect. micro . . . . .		300 "			
Hb. . . . .		315 "			
R. B. Cs. . . . .		320 "			
W. B. Cs. . . . .		320 "			
Thrombocytes . . . . .		2400 "			
			No evident retr.	No evident retr.	
			Evident retr. along side	Evident retr. along side	
			Vigorous	Vigorous	
			1 mm. layer of serum	2 mm. layer of serum	
			3 "	6 "	
			7 "	8 "	
			8 "	9 "	

U-shaped test-tubes — some 80 persons, healthy and affected — there are unfortunately only two cases of Werlhof's disease. Thrombopenia was present in another six cases (4 cases of leucaemia, 1 case of splenomegalia and 1 of haemorrhagic diathesis, the two last-mentioned being of uncertain origin). In the rest of the material, in which all cases showed normal thrombocyte values, there are some cases of haemorrhagic diathesis, such as purpura simplex and melaena neonatorum, in addition to cases of anaemia, infectious diseases and so on. Fifteen healthy persons acted as controls. The cases of thrombopenia and a large number of the other cases were followed by means of repeated tests; altogether 200 tests were performed.

The result of these examinations may be summarized as follows: In healthy or affected *persons with normal thrombocyte values* an evident retraction takes place in the course of 1—1½, possibly 2, hours. Already after 10—15 minutes the incipient retraction may be seen along the side of the tube and if one takes the trouble to examine the specimen under the microscope with a low power one can see even earlier how the edge of the clot becomes uneven and how the serum and a number of red blood corpuscles accumulate between the glass and the compact clot. — Frequently the typical picture with the dark columnar clot below and a clear layer of serum above can be seen already in less than 45 minutes. In our tests with a column of blood about 9 cm. in length this layer of serum attained a depth of ½—1 cm. in a few minutes, once the clot had become detached from the sides of the tube, and during the following hours it increased another centimetre or so in thickness. On the rare occasions when the retraction failed altogether, in spite of the thrombocyte values being normal, further tests showed that the cause was due to technical errors. According to HAYEM, one cause of the delayed or inhibited retraction may be the physico-chemical changes in the blood, for instance, in acute infectious diseases and especially in pneumonia (JOLLY). But even in pneumonias

Table II. Retraction of Blood Clot in Thrombopenic Diseases.  
(Height of column of blood about 9 cm.)

Day	Temp.	Sed. R. micro	$\frac{S}{H}$	R. B. C's.	W. B. C's.	Thrombocytes	Time hours	Retraction
1. Vivi A. 10 years . . . .								
28	37° 4		57	3 250 000	12 000	25 000	5	10 mm. layer of serum
31	37° 5	35 mm.	42	2 380 000	19 000	17 000	8	No evident retr.
							72	" " "
5	38° 2		50	2 100 000	10 800	13 000	11	" " "
							72	" " "
4	38° 6		51	2 320 000	9 300	15 000	7	2 mm. layer of serum
							72	" " "
2. Brita B. 5 years . . . .								
28	36° 9	26 mm.	57	2 620 000		101 000	5	11 mm. layer of serum
31	36° 9	26 "	57	2 670 000	3 600	88 000	5	" " "
							48	14 " " "
6	37° 0	32 "	57	2 400 000	3 300	77 000	13	6 " " "
14	37° 7	32 "	56	2 570 000	3 500	59 000	12	Vigorous retr. along side
							24	" " "
22	37° 5	38 "	50	2 500 000	4 900	49 000	4	2 mm. layer of serum
							48	" " "
3. Marianne A. 9 years . . . .								
31	37° 3	39 mm.	38	1 810 000	10 800	40 000	2	No evident retr.

3. Marianne A. 9 years . . . D.: Leukaemia ac. myel.	34	37.4	39 mm.	38	1 810 000	10 800	40 000	2	No evident retr.
	5							7	mm. layer of serum
	72							16	" " " "
	12	38.6	39	29	1 460 000	22 000	33 000	12	6 " " " "
	19	38.9	35	42	2 030 000	10 800	23 000	5	No evident retr.
								12	1 mm. layer of serum
4. Bengt A. 6 years . . . D.: Leukaemia ac. myel.	15	37.2	42 mm.	35	1 710 000	3 000	31 000	24	No evident retr.
	37	37.4	41	38	1 990 000	12 000	90 000	2	Vigorous retr. along side
	24							24	" " " "
	26	36.9		18	1 150 000	1 900	54 000	24	No evident retr.
	28	37.2	42	22			140 000	1	Evident retr. along side
								7	" " " "
								24	9 mm. layer of serum
5. Maj-Lis B. 11 years . . . D.: Purpura Werlhof	9			60	3 900 000		25 000	72	No evident retr.
	6			57	3 750 000		50 000	48	" " " "
	15			54	3 350 000		32 000	48	" " " "
	24			57	3 800 000		38 000	48	" " " "
	4			55	3 900 000	7 900	28 000	24	" " " "
6. Valborg H. 36 years . . . D.: Purpura Werlhof	35	36.8	5 mm.	75	4 290 000	7 000	70 000	48	No evident retr.
	25	36.6		80	4 290 000	8 000	70 000	48	" " " "

in the stage of hepatization the retraction was normal in the U-shaped tubes.

The two cases of *Werlhof's disease*, like other cases of *thrombopenia*, were followed by means of repeated tests for a long time. In Werlhof's disease all tests showed complete failure of retraction; this was true even in cases with relatively high thrombocyte values, 50/70,000 per mm.<sup>3</sup>. — In the other cases the results varied very much. When the thrombocyte count was 30,000 per mm.<sup>3</sup> or below the retraction was rather constantly completely or almost completely inhibited (cf. however Table II, last test in Case 1). In values above 30,000 and up to 80,000 blood platelets per mm.<sup>3</sup> the variations were considerable from one case to the other and — in the same person — from one time of examination to the other. Generally speaking, it may be said, however, that the closer the number of blood platelets approaches the normal number the more rapidly and completely does retraction take place. — It is difficult to express an opinion as to the cause of the varying results in almost equal values of blood platelets. Possibly the quality of the blood platelets may have played a part. The coagulation time of the blood was normal in all cases. From Table II it will be seen that the number of red blood corpuscles cannot be of any decisive importance. External sources of error in obtaining the samples of blood cannot, perhaps, be entirely excluded, but the same precautions were taken in all tests and on many occasions tests were performed parallelly in two tubes, both of which gave the same result.

For this method to be practicable it is absolutely necessary that the external sources of error shall be paid attention to. 1) *Only absolutely clean and dry test-tubes are to be used.* Before being used they should be carefully cleansed in alcohol and ether and then dried in a hot-air sterilizer. It is better to use new test-tubes for each test, as it was found that it was almost impossible to get old tubes absolutely clean. To be on the safe side we usually fill two tubes at once, as in spite of all precautions it may happen that one of the tubes is not entirely free from fault. — 2) *The incision in the finger*



*must not be too small; the blood should not be squeezed out in order to get the tube full. — 3) The blood should run into the tube evenly and rapidly so that coagulation does not begin outside the tube. Whether olive-oil-ether is applied over the finger, as in estimations of the number of blood platelets, or not does not seem to make any great difference.*

From what has been said above it is evident that the method is rather crude and does not lay claim to accuracy. *The purpose of the method is only to provide a simple means of studying in children the process of retraction in certain diseases of the blood.*

### References.

- BAAR a. STRANSKY: Die klinische Hämatologie des Kindesalters, Deuticke, Leipz. u. Wien, 1928. — D'ESTE EMERY: Lancet, 1917, II, p. 597. — HUSTIN: Presse méd., 31, 1923, p. 400. — JOLLY: Traité technique d'hématologie, Maloine, Paris, 1923. — MONTANARI: Rivista di clin. med., 32, 1931, p. 843. — NAEGELI: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, Springer, Berlin, 1931. — OPITZ a. MATZDORFF: Deutsche med. Wehnschr., 47, 1921, p. 504. — OPITZ a. SCHÖBER: Jahrbuch f. Kinderheilk., 103, 1923, p. 189. — SOOY a. MOISE: Journ. Lab. and Clin. Med., 12, 1926—1927, p. 1113.

»Biedert-Stiftungs« Kuratorium meddeklar følgende:

Die wachsende Häufigkeit der allergischen Reaktionen seitens der Haut des Kindes in ihren verschiedenen Erscheinungsformen veranlasst die Biedert-Stiftung, Mittel zur Klärung dieses fraglichen Gebietes bereit zu stellen. Insonderheit sollen die ursächlichen Zusammenhänge klinisch und experimentell herausgearbeitet werden. Die Stiftung erwartet keine erschöpfende Klärung, sie will lediglich ein kräftiges Angehen dieses Gebietes erzielen durch Bearbeitung und Erforschung grundsätzlicher Fragen. —

Das Kuratorium der Stiftung stellt zunächst zu diesem Zwecke 1,500 M. bereit, und behält sich vor, eine besonders ergebnisreiche Arbeit mit einem Preise zu bedenken.

Bedingung für die Bewilligung von Beihilfen ist die Einreichung einer zur Veröffentlichung reifen Arbeit über das Erarbeitete bis zum 15. Januar 1939. Die Arbeit geht in das Verlags-Eigentum der Biedert-Stiftung über.

Ärzte, Anstalten und Institute, die das vorgeschlagene Gebiet bearbeiten wollen, wenden sich unter Angabe von Arbeitsgebiet und Arbeitsweg an den Vorsitzenden der Biedert-Stiftung, Prof. Dr. Selter, Solingen, Friedrichstr. 41.



## ELIS LÖVEGREN.

Der 18. April dieses Jahres schied uns für immer von ELIS LÖVEGREN. Die nächste Todesursache war eine unerwartete Herzlähmung in der Rekonvaleszenz nach einer gut gelungenen Operation eines perforierenden Magengeschwürs.

Mit LÖVEGREN verloren wir ein Mitglied unserer Kreise, der sich der vor zwei Dezennien gegebenen Parole zur Sammlung der Pädiater des Nordens enthusiastisch anschloss und in ihren führenden Kreisen seinen Platz fand. LÖVEGREN war auch bis zum Tode Mitredakteur unserer *Acta Paediatrica*. Schon das oben Gesagte mag eine Vorstellung von der Bedeutung LÖVEGRENS für unsere nordische Zusammenarbeit geben.

Als junger Arzt begann LÖVEGREN sich unter der Leitung von HUTINEL und MARFAN, von HEUBNER und FINKELSTEIN, seinen Weg in der Pädiatrie zu bahnen, und verblieb sein ganzes Leben lang wissenschaftlich und praktisch als Pädiater tätig.

Für seine wissenschaftlichen Verdienste in seinem Fach wurde er 1914 zum Dozenten der Pädiatrie ernannt und 1925 bei Wiederbesetzung des Lehrstuhles in Pädiatrie nach PIPPING an zweiter Stelle für die Professur vorgeschlagen. 1933 wurde er zum Professor honoris causa ernannt.

Für die allgemeine Hygiene und insbesondere für die Volksgesundheit des schwedischen Volkstammes Finnland's interessierte sich LÖVEGREN ganz besonders — ein Interesse, das wohl seine schönsten Früchte in seiner Arbeit in der Gesellschaft »Samfundet Folkhälsan i svenska Finland» und in der Gründung eines modernen Kinderpflegeinstituts in Helsingfors brachte. LÖVEGREN war selbst seit einem Dezennium Vorsitzender dieser Gesellschaft und seit der Eröffnung des Kinderpflegeinstituts dessen Arzt und Direktor.

LÖVEGREN besass starke soziale Interessen. Seine Kräfte wurden auch bei verschiedenen Gelegenheiten hierfür in Anspruch genommen. Seine gute Verbindungen mit den leitenden Pädiatern des Auslandes führten ihn auch in internationale Kreise ausserhalb der nordischen Staaten ein. So war er seit 1922 Mitglied des »Comité national de secours aux enfants» und seit 1935 Mitglied des Vorstandes der Internationalen Gesellschaft für vorbeugende Pädiatrie.

Was seine Persöhnlichkeit betrifft gehörte LÖVEGREN zu den hochgewachsenen. Schon die äussere Haltung und Gestalt zeichnete sich durch Geradheit, Festigkeit und Ruhe aus. Dieses Äussere spiegelte sein inneres Wesen ab. Hinter seinem ein wenig reservierten Gehaben verbarg sich eine seelische Geradheit, eine Treuherzigkeit und Liebenswürdigkeit von bemerkenswertem Masse. Auf LÖVEGREN konnte man sich immer verlassen. So stand er im Leben, gewiss als ein von allen respektierter und beliebter Mensch. Diejenigen, die ihm in engerem Kreise näher gestanden haben, fühlen schwer den Verlust eines der rechtschaffendsten und treuesten Freunde.

*Wilh. Wernstedt.*

## **Über Blutbild, Senkungsreaktion und Urobilinumsatz bei periodischem Erbrechen mit Ketonämie, sowie über die Rolle der Infektion für die Auslösung des Brechanfalls.**

Von

**JUSTUS STRÖM.**

Veränderungen im weissen Blutbilde und in der Suspensionsstabilität der Erythrozyten (Senkungsreaktion) geben sehr bedeutungsvolle Reaktionen im Organismus bei krankhaften Zuständen zu erkennen. Durch das Studium dieser Reaktionen können wir oft wertvolle Aufschlüsse erhalten, vor allem in diagnostischer und prognostischer Beziehung. In meiner früheren, im Jahre 1935, in dieser Zeitschrift erschienenen grösseren Arbeit über periodisches Erbrechen mit Ketonämie bei Kindern bin ich nicht auf diese Verhältnisse eingegangen. Ich beabsichtige nun in erster Linie, meine Arbeit in dieser Beziehung zu vervollständigen und will gleichzeitig hiermit auch den Urobilinumsatz berühren. Im Anschluss an diese Untersuchungen, die in den Jahren 1933—36 ausgeführt wurden, bietet sich dann eine günstige Gelegenheit, die Rolle der Infektion in der Pathogenese der Krankheit näher zu beleuchten.

Was das Verhalten der Senkungsreaktion bei periodischem ketonämischem Erbrechen betrifft, liegen keine Angaben in der Literatur vor, einen einzigen von WOLFF mitgeteilten Wert ausgenommen (40 mm/1 Std. am 5. Tage eines Anfalls, der tödlich verlief). Auch dem Blutbild ist in den übrigens recht zahlreichen Arbeiten der letzten Jahrzehnte über die hier in Rede stehende eigentümliche Kinderkrankheit kein grösseres

Interesse gewidmet worden. HECKER war der erste, der in Arbeiten von den Jahren 1908 und 1911 dieser Frage einige Aufmerksamkeit zuteil werden liess. Er fasste das Resultat seiner Untersuchungen über das qualitative weisse Blutbild folgendermassen zusammen: »Unverkennbar in allen Fällen von periodischer Acetonämie ist somit das *starke Überwiegen der Lymphocyten* im Blutbild, das offenbar einem dauernden Zustand dieser Kinder entspricht. Während einer Acetonperiode, einer Brechattacke oder wahrscheinlich schon einige Zeit vorher, exacerbiert diese Lymphozytosis zu beträchtlicher Stärke, um nach Ablauf des akuten Stadiums wieder abzuflauen, ohne indes normale Werte zu erreichen.»

Das diesen Schlüssen zugrunde liegende Material bestand aus 7 Kindern; bei 4 von diesen wurde nur eine Bestimmung der Prozentzahl der Polymorphkernigen und der Lymphocyten vorgenommen, bei 2 Kindern wurden je zwei Bestimmungen gemacht, und nur in einem Falle wiederholte Bestimmungen. Vier von diesen Proben waren im Laufe von Anfällen(?) entnommen worden, die übrigen im Intervall. Die Zahl der Lymphocyten in den während der Anfälle genommenen Proben betrug 47,5 %—73,1 %. Nach HECKERS Ansicht sollen diese Befunde auf einen gewissen Infantilismus im Blutbilde deuten, der für die Krankheit charakteristisch wäre.

Dass die obige Untersuchung sehr unvollständig ist, geht klar hervor. Zu dieser Zeit lag ja auch die jetzt so gut ausgearbeitete Differentiierung der Leukozyten noch nicht vor. In erster Linie möchte ich indes hervorheben, dass das der HECKERSchen Untersuchung zu Grunde liegende Material keiner Kritik standhalten kann. Dies hängt mit der Auffassung des Verfassers über die Krankheit zusammen, welche Ansicht schon aus der von ihm vorgeschlagenen Bezeichnung »periodische Acetonämie« hervorgeht. So sind Fälle in das Material einbezogen, wo überhaupt kein Erbrechen, sondern nur gewisse Allgemeinsymptome in Kombination mit Azetonurie vorgekommen waren.

Über die Gesamtzahl der Leukozyten führt HECKER folgendes an: »Die Gesamtzahl der Leukoeyten erscheint wäh-

rend des azetonämischen Stadiums nicht unbeträchtlich vermindert. Ob diese *Leukopenie* ein konstantes Phänomen ist, kann bei der geringen Anzahl von Zählungen vorläufig noch nicht entschieden werden. Die Grundlage hierfür bilden die Angaben, dass ein Patient 8 Tage vor einem Anfall 2 700 weisse Blutkörperchen gehabt hatte, ein anderer, bei dem ein subakutes, mehrere Wochen dauerndes Krankheitsbild mit Acetonämie und gastrischen Erscheinungen bestand, wies im Ausstrich sehr auffällige Leukopenie auf.

Die ausführliche Erwähnung der HECKERSchen Arbeit ist vor allem dadurch motiviert, dass MARFAN sie in seiner Monographie vom Jahre 1926 seinen Angaben zugrundelegt. Er schreibt: »Selon M. Hecker, le nombre total des leucocytes diminue assez souvent pendant la crise; il y a leucopénie; und ferner »Lymphocytose existerait aussi dans l'intervalle des acces, mais moins accusée.« Auch weiterhin werden diese Angaben, wenn auch mit gewissem Vorbehalt, in der Literatur wiederholt (z. B. BRUGSCH 1936).

Von einigen Forschern liegen indes einzelne abweichende Beobachtungen vor. KNOEPFELMACHER gibt schon im Jahre 1921 an, dass er bei zwei Kindern den Befund HECKERS nicht verifizieren konnte (7 200 resp. 12 400 weisse Blutkörperchen mit 55 % resp. 60 % Polynukl., 40 % und 35 % Lymphoz., 4 % und 5 % Monozyt., 1 % und 0 % Eosinophile). Diese Werte beziehen sich auf freie Intervalle.

CURSHMANN (1930) berichtet über das Verhalten bei einem Kinde, das 3 Anfälle bekam. (Der 3. Anfall brach während einer Masernerkrankung aus, weshalb die gefundenen Werte hier nicht wiedergegeben werden.) Am 3. resp. am 2. Tage der ersten beiden Anfälle fand sich eine hochgradige Leukozytose: 43 555 resp. 26 400 Leukozyten, im ersten Anfall mit 57 % Polyn., 27 % Stabkern., 1 % Metamyel., 8 % Lymphoz. und 7 % Monozyt., im zweiten 89 % Polyn., 4 % Stabk., 7 % Lymphozyten.

FANCONI (1931) fand bei 3 Kindern am 4. resp. 3. und 4. Anfallstage folgende Werte:

I.	12 000 Leukoz.:	82 % Polyn.,	18 % Lymphoz.,	1 % Monoz. (= 101 %!)
II.	6 400        "	79 %       "	11,7 %       "	9,3 %       "
III.	13 000       "	50 %       "	25 %       "	23 %       " , 2 % Plasmaz.

WOLFF (1931) fand in einem tödlich verlaufenden Anfall am 4. Tage 28 600 Leukozyten, und das Differentialbild zeigte 60 % Polyn., 25 % Stabk., 2 % Myeloz., 3 % Lymphoz., 10 % Monoz.

WALLIS (1936) untersuchte einen Fall im freien Intervall (I a) und am 2. Tage eines diätetisch provozierten Anfalls (I b).

I a.	9 000 Leukoz.:	51 % Polyn.,	9 % Stabk.,	32 % Lymphoz.,	1 % Monoz.,	4 % Eosinoph.
I b.	10 000       "	84 % Polyn.,	1 % Stabk.,	13 % Lymphoz.,	2 % Monoz.,	0 % Eosinoph.

Fasst man diese einzelne Beobachtungen zusammen (insgesamt bei 6 Kindern im ganzen 7 Anfälle), so scheint es, dass die Leukozytenzahl während des Anfalls normal sein kann, meistens ist sie aber erhöht, und das qualitative Bild zeigt Neutrophilie mit Lymphopenie und Aneosinophilie. Dieser Befund ist also der gerade Gegensatz des HECKERSCHEN. Was die genauere Differenzierung der neutrophilen Leukozyten betrifft, so wurde diese nur in 4 Anfällen bei 3 Kindern studiert, wobei 2mal pathologische Linksverschiebung vorlag (CURSCHMANN, WOLFF).

Was die Deutung des weissen Blutbildes in CURSCHMANN'S Fall betrifft, so beweist es seiner Ansicht nach das Vorhandensein einer Infektion, wenngleich sichere klinische Anhaltspunkte dafür fehlten. »Dieser Leukozytenbefund spricht mit Sicherheit für irgend einen Infekt«, sagt CURSCHMANN, und WOLFF verfällt auf denselben Schluss. Diese Schlussfolgerung ist indes vollkommen falsch, worauf ich noch zurückkommen werde. WALLIS deutet auf die Möglichkeit einer Einwirkung des vegetativen Nervensystems (des Sympathikus) auf das Leukozytenbild. Auch dieses Moment dürfte für sich allein kein genügender Erklärungsgrund sein können.



## Eigene Untersuchungen.

### *Die angewendeten Methoden:*

Hämoglobin wurde nach AUTENRIETH bestimmt, die roten und weissen Blutkörperchen nach der ELLERMANN'schen Methode. Wenigstens 300, oft 400 gezählte Leukozyten liegen den Differentialzählungen zugrunde, die im übrigen unter Beachtung der von GYLLENSWÄRD angegebenen Richtlinien ausgeführt wurden. Die Klassifizierung der neutrophilen Leukozyten erfolgte nach der SCHILLING'schen Modifikation der ARNETH'schen Einteilung. Die Linksverschiebung ist durch die Zahl ausgedrückt, die angibt, wieviel Prozente der Gesamtzahl der Neutrophilen die neutrophilen Leukozyten mit nichtsegmentiertem Kern ausmachen. Für die Senkungsreaktion die nach der WESTERGRENS'schen Methode bestimmt wurde, sind nur die 1-Stunden-Werte angegeben. — Totalazeton (Azeton + Azetessigsäure) im Harn wurde nach MES-SINGER-HUPPERT bestimmt, im Blut nach WIDMARK. Rest-N nach FOLIN.

### Das Blutbild.

Das *Material* besteht aus denselben Fällen, die in meiner grösseren Arbeit vom Jahre 1935 ausführlich beschrieben sind, wo sie in der Kasuistik unter den betreffenden Initialen zu finden sind. Der einzige hier neuhinzugekommene Patient ist Nr. 4, L. R. (siehe Tabelle I), ein Knabe, der seit 2 Jahren an Brechanfällen gelitten hat. Die Intervalle zwischen diesen betrugen ungefähr 2 Monate. Die Anfälle hatten allmählich einen immer heftigeren Charakter angenommen. Zur Zeit, da die nachstehende Untersuchung ausgeführt wurde, hatte der Anfall, wie aus Tabelle I hervorgeht, 23 Stunden gedauert, und das Erbrechen hatte sich mit Intervallen von 1—1 1/2 Stunden wiederholt. Die Azetonurie und Azetonämie waren sehr stark ausgesprochen. Zeichen einer Infektion waren nicht zu finden. Auch dieser Fall ist also typisch.

Viele sind bekanntlich der Ansicht, dass die Infektion eine bedeutungsvolle Rolle für die Auslösung der Brechanfälle spielt. Auf diese Frage komme ich später zurück. Hier will ich nur darauf hinweisen, dass in allen hier beschriebenen Fällen weder in der Anamnese noch bei der klinischen Untersuchung ein Symptom von Infektion zu beobachten war.

Bevor ich zur Frage der Blutveränderungen während der Brechanfälle übergehe, will ich zunächst darauf hinweisen,

Tabelle I.

Pat. Alter	Zeit Be- ginn des Anfalls verfl. Zeit	Harn				Blut					B l u t b i l d					Differentialzählung				
		Temp.	Azeton	Alb.	Sed.	Azeton (mgr %)	Eos-N (mgr %)	Hämoglobin x R. (mm)	Rote Blutk. mill.	Weisse Blutk.	Myel.	Junge	Stabk.	Segm.	Total %	Linksversch. (%)	Eos.	Bas.	Lymph.	Mon.
1. K. S. 5 <sup>2</sup> / <sub>12</sub> J.	11 St.	37 <sup>°</sup> / <sub>5</sub>	21	—	0	3,9	—	86	4,7	7400	—	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 26	43	69 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	38	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 28 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	—	—	—
2. U. Ö. 7 <sup>10</sup> / <sub>12</sub> J.	19 St.	37 <sup>°</sup> / <sub>2</sub>	45	—	0	22,2	35 13	85	4,7	5400	—	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 11 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 61 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	76 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	16	—	20 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	3	—	—	—
3. U. Ö. 8 <sup>9</sup> / <sub>12</sub> J.	20 St.	37 <sup>°</sup> / <sub>2</sub>	95	—	0	26 25	91	4,2	5800	5	3 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 26	59	89 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	34	—	10 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	—	—	—
4. L. R. 6 <sup>8</sup> / <sub>12</sub> J.	23 St.	37 <sup>°</sup> / <sub>1</sub>	95	—	0	24,2	10 86	5,6	7000	—	—	29	40	69	42	—	27 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	3 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	—	—
5. R. B. 12 J.	24 St.	37 <sup>°</sup> / <sub>4</sub>	46	—	0	8,7	4 93	4,4	7400	—	—	1	70	71	1	1	26	2	—	—
6. K. S. 3 <sup>7</sup> / <sub>12</sub> J.	28 St.	37 <sup>°</sup> / <sub>2</sub>	130	—	Rote	29,5	78 20	103	5,3	20500	2 <sup>1</sup> / <sub>5</sub> 3	16 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 53 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	75 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	29	—	24 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	—	—	—	—
					Blk.															
					Zyl.															
7. L. B. 6 <sup>5</sup> / <sub>12</sub> J.	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Tage	37 <sup>°</sup> / <sub>2</sub>	99	—	Rote	28,5	68	5 96	5,5	6700	—	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 6 <sup>1</sup> / <sub>5</sub> 60 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	68 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	12	—	24 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	6 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	—	—	—
					Blk.															
8. B. N. o. D. 5 <sup>5</sup> / <sub>12</sub> J.	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub> Tage	37 <sup>°</sup> / <sub>5</sub>	27	—	Rote	22,2	83 18	94	4,8	12200	—	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub> 8 <sup>1</sup> / <sub>5</sub> 74	82 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	12	—	16	1 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	—	—	—
					Blk.															
					Zyl.															
9. J. L. 5 <sup>8</sup> / <sub>12</sub> J.	3 Tage	37 <sup>°</sup> / <sub>1</sub>	32	—	Zyl.	10,2	24	6 81	4,6	9000	—	3 <sup>1</sup> / <sub>5</sub> 77 <sup>1</sup> / <sub>5</sub>	80 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	1	2 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	16	2 <sup>2</sup> / <sub>5</sub>	—	—	—

dass ich bei den Patienten *in den freien Intervallen* nichts gefunden habe, was vom normalen Blutbilde bei Kindern abweichend wäre. So fand ich bei fünf von den nachstehend beschriebenen Fällen (S. I., J. B., B. L., U. Ö., B. K.) Neutrophile in der Anzahl von  $47\frac{1}{3}\%$ — $54\frac{1}{3}\%$  und Lymphozyten in der Zahl von  $39\%$ — $45\frac{2}{3}\%$ . Hier lag also keine stärkere Lymphozytose vor, als es für dieses Alter ( $6\frac{1}{2}$ —9 Jahre) normal ist. Und auch sonst trat nichts Bemerkenswertes hervor.

In Tabelle 1 ist ausser den Angaben über eine Anzahl chemischer und anderer Untersuchungen das morphologische *Blutbild in 9 spontanen Anfällen* periodischen Erbrechens bei 7 Patienten zur Zeit ihrer Aufnahme ins Krankenhaus und vor dem Beginn irgend einer Therapie zu finden. Die verschiedenen Anfälle hatten zu diesem Zeitpunkte, wie ersichtlich, zwischen 11 Stunden und 3 Tagen gedauert.

Gewisse durchwegs charakteristische Züge gehen aus der Tabelle hervor. Wir werden natürlich besonders bei schweren Anfällen, wo die Flüssigkeitsverluste gross sind, einen hohen Hämoglobingehalt und eine grosse Zahl roter Blutkörperchen finden. Gleichwohl sind diese Veränderungen hier, wie man sieht, ziemlich mässig. Die Anzahl der weissen Blutkörperchen variiert zwischen 5400 und 20500, und nur in zwei Fällen lag Leukozytose vor. Hier handelte es sich auch um die schwersten Krankheitsbilder. Eine Leukozytenzahl von 5400 (Nr. 2, U. Ö.) mag niedrig erscheinen, man kann jedoch nicht von einer Leukopenie sprechen. Ortiz gibt 6—10000 als normale Gesamtzahl bei Kindern an. STRANSKY führt aus zwei Statistiken (KARNIZKY und RABINOWITSCH) die Minimalwerte 5440 und 4800 für die Altersgruppe des Patienten (7—8 Jahre) an. Freilich gibt es auch individuelle Unterschiede, und wir sehen, dass beim nächsten Anfall beim selben Patienten die Anzahl ungefähr auf demselben Niveau steht (5800).

Die Veränderungen der Gesamtleukozytenzahl sind also hier in den meisten Fällen recht wenig hervortretend. Dies gilt dagegen nicht, wenn man auf die Differentialzählung der

Leukozyten eingeht. Im Vorbeigehen will ich darauf hinweisen, dass das qualitative leukozytäre Blutbild bei Kindern bekanntlich durch seine im Vergleich mit den beim Erwachsenen herrschenden Verhältnissen hohe Lymphozytenzahl charakterisiert ist. Die Zahl der Lymphozyten ist ungefähr bis zum 4. Lebensjahre grösser als die der neutrophilen Leukozyten (STRANSKY, HELMREICH u. a.), um diese Zeit sind die Prozentzahlen ungefähr gleich, weiterhin überwiegen die Neutrophilen immer mehr, und zum Pubertätsalter hin ist das Zahlenverhältnis allmählich dasselbe geworden wie beim Erwachsenen. Betreffs des Vorkommens unsegmentierter neutrophiler Elemente (d. h. der Linksverschiebung) soll unter normalen Verhältnissen kein grösserer Unterschied zwischen den verschiedenen Altersklassen bestehen. Dagegen reagiert das Knochenmark des Kindes rascher und intensiver auf Reizungen verschiedener Art durch eine Ausschwemmung junger Elemente. Diese Labilität gibt also dem neutrophilen Bilde im Kindesalter sein besonderes Gepräge.

Bei spontanen Anfällen von periodischem Erbrechen finden wir, wie aus Tabelle 1 hervorgeht, eine ausgeprägte Neutrophilie ( $68 \frac{2}{3}$ — $89 \frac{1}{3}$  %), Lymphopenie ( $10 \frac{1}{3}$ — $28 \frac{2}{3}$  %) sowie in allen Fällen eine Abnahme der Eosinophilen, in 6 von 9 Fällen ein vollständiges Verschwinden dieser Zellen. Auch die Zahl der Monozyten ist im allgemeinen verringert, selbst bis zu ihrem vollständigen Verschwinden. Ferner tritt bei den neutrophilen Leukozyten in den meisten Fällen eine deutliche Unreife hervor. In zwei Fällen (3, 6) kamen Myelozyten vor. Die Linksverschiebung betrug bis 42 %. In zwei Fällen (5, 9) besteht ein normales Zahlenverhältnis zwischen den verschiedenen neutrophilen Zellen, trotzdem besonders im einen Falle (9) eine beträchtliche Neutrophilie vorliegt ( $80 \frac{2}{3}$  %).

Bei Beurteilung der Veränderungen des leukozytären Blutbildes im einzelnen Anfall sind mehrere Umstände zu berücksichtigen. Alter und individuelle Unterschiede im Reaktionsvermögen können von Bedeutung sein. Die Dauer des Anfalls spielt eine gewisse Rolle, ist aber nicht ausschlaggebend, entscheidend ist eher die Intensität des Anfalls. Nr. 5, R. B.

zum Beispiel, weist trotz 24stündigem Anfall kaum Veränderungen im Leukozytenbilde auf (leichte Neutrophilie?). Dieser war der leichteste von allen in der Tabelle angeführten Anfällen. Der schwerste war Nr. 6, K. S., der ungefähr ebenso lange dauerte (28 Std.). Aus der Tabelle geht ja auch hervor, dass hier die stärkste Azetonurie und Azetonämie vorlag, und

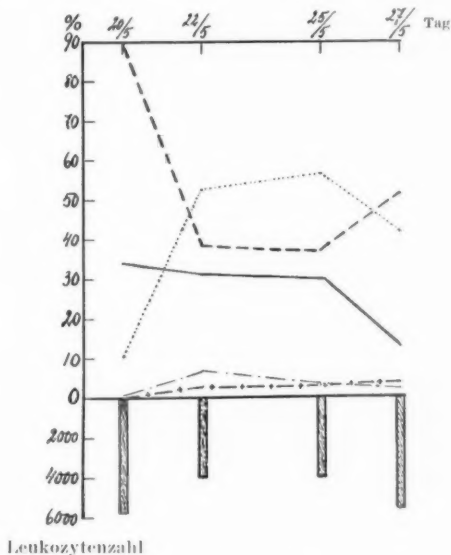


Fig. 1. Fall U. Ö. Spontaner Anfall.

Neutroph., ..... Lymphoz., - - - - - Monoz., - - - - - Eosinoph.,  
Linksverschiebung.

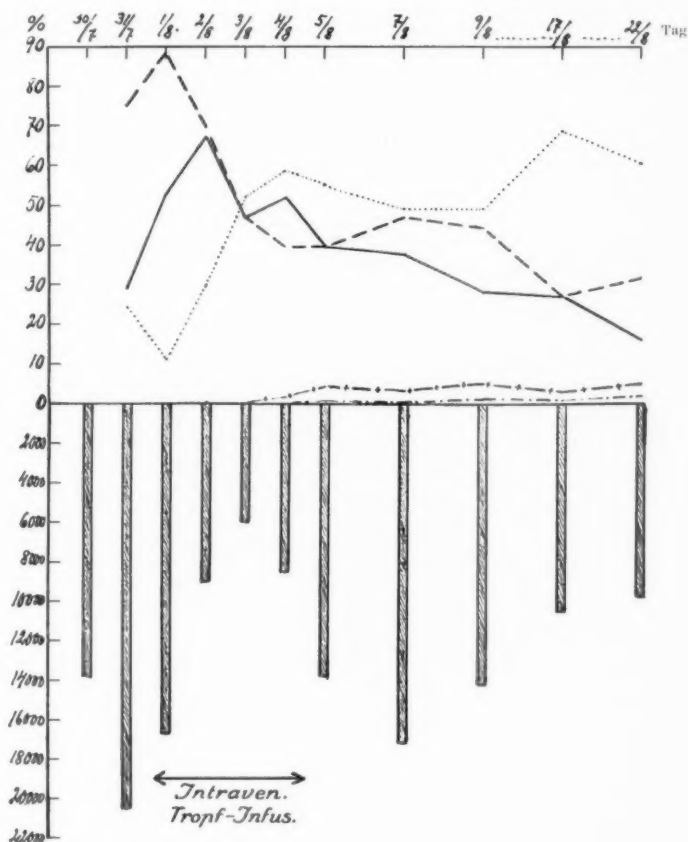
ausserdem Albuminurie, rote Blutkörperchen und Zylinder im Sediment, sowie hoher Rest-N als Zeichen schwerer Intoxikation. Die Blutveränderungen sind auch dementsprechend sehr ausgeprägt.

Zur genaueren Beleuchtung der Leukozytenreaktion bei periodischem Erbrechen will ich einige Fälle anführen, bei welchen das Blutbild während eines Brechanfalls und in der nächsten Zeit danach beobachtet wurde. Zuerst wählte ich

einen mittelschweren Fall (Nr. 3 U. Ö. der Tabelle). Die Veränderungen sind durch Fig. 1 illustriert. Der Anfall hatte hier 20 Stunden gedauert und wurde nach Aufnahme ins Krankenhaus bald behoben. Schon zwei Tage nach der Aufnahme war die Neutrophilie ( $89 \frac{1}{3} \%$ ) verschwunden, und die Neutrophilen beliefen sich nur auf  $38 \frac{1}{3} \%$ . Gleichzeitig war die Zahl der Lymphozyten von nur  $10 \frac{1}{3} \%$  auf  $52 \frac{1}{3} \%$  gestiegen, die eosinophilen Zellen waren wieder erschienen, und die Monozyten hatten sich beträchtlich vermehrt. Nach 5 Tagen trat wieder ein Umschwung ein, derart dass die Zahl der Neutrophilen stieg und die der Lymphozyten sich verringerte. Gleichzeitig ging die Linksverschiebung stark zurück. Es traten normale Verhältnisse ein.

Diese Abbildung veranschaulicht sehr schön die leukozytäre Reaktion nach der Auffassung SCHILLINGS. So sehen wir sowohl die neutrophile Kampfphase als auch die lymphozytäre Heilphase, und zwischen diesen ist auch die monozytäre Abwehr- und Überwindungsphase wahrnehmbar. Zweckmässiger ist es vielleicht, mit HOFF von einer myeloischen Tendenz des Blutbildes zu sprechen, dem eine lymphatische Tendenz folgt. Hierauf komme ich noch zurück.

Als nächstes Beispiel möchte ich Nr. 6, K. S. schildern, der einer der schwersten Anfälle war, die ich gesehen habe. Das Erbrechen war hier äusserst intensiv, und der Zustand schliesslich lebensgefährlich. Als der Anfall ungefähr  $2 \frac{1}{2}$  Tage gedauert hatte, wurde hier intravenöse Tropf-Infusion angelegt, und allmählich wendete sich der Zustand zum Besseren. Am 2.VIII. war der Patient ausser Gefahr. Schon am 1. Tage lag hier eine Leukozytose vor (13 800), die sich am nächsten Tage auf 20 500 steigerte. Während der intravenösen Tropf-Infusion sank die Leukozytenzahl, um später wieder zu steigen, und erst nach 2 Wochen normale Werte zu erreichen. Die Neutrophilie erreichte als Höchstmass  $88 \frac{3}{4} \%$  (1.VIII.), die Linksverschiebung nicht weniger als 67 % (2.VIII.). (Das Maximum der Myelozyten war  $10 \frac{1}{4} \%$ ). Eosinophile Zellen und Monozyten waren mehrere Tage lang vollständig verschwunden. Die Lymphozytenzahl sank auf ein Minimum von



Leukozytenzahl

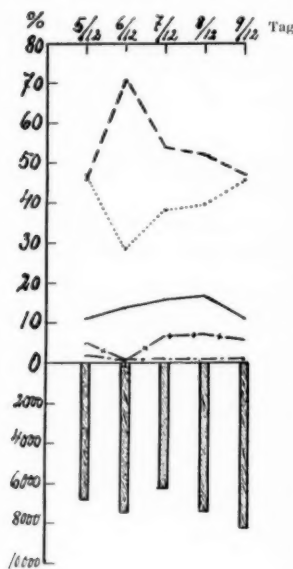
Fig. 2. Fall K. S. Spontaner Anfall.

— Neutroph., ..... Lymphoz., - - - Monoz., - + - + Eosinoph.,  
Linksverschiebung.

10  $\frac{3}{4}$  % (I.VIII.). Stabile, normale Verhältnisse traten erst nach 3 Wochen ein.

Möglich ist, dass die Forscher, die die Bedeutung des infektiösen Moments für die Auslösung des ketonämischen Erbrechens stark betonen, die hier vorliegenden qualitativen

Veränderungen des leukozytären Blutbildes, die auf eine ziemlich intensive Reizung des Knochenmarks deuten (die Linksverschiebung!), als Ausdruck eines infektiös-toxischen Zustandes und somit als eine Stütze für ihre Ansicht betrachten könnten.



Leukozytenzahl

Fig. 3. B. L. Provozierter Anfall.

--- Neutroph.,  
 ..... Lymphoz.,  
 — Monoz.,  
 +++ Eosinoph.,  
 Linksverschiebung.

wurde am 6.XII. nach 24stündiger Karenz ausgelöst, und der Patient erbrach einige Male mit ungefähr 1stündigen Zwischenzeiten. Wie aus Fig. 3 hervorgeht, kann man nicht von einer Leukozytose während des Anfalles am 6.XII. sprechen, wenn

<sup>1</sup> Diese und die folgende Zifferbezeichnung für die Patienten beziehen sich auf meine Arbeit vom Jahre 1935.

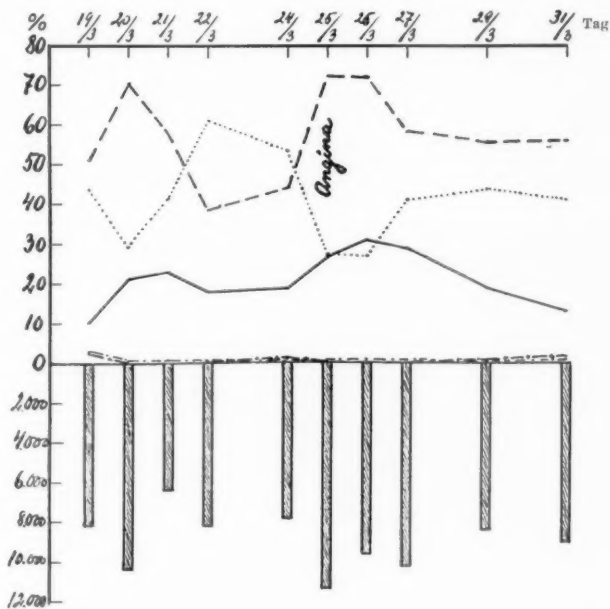
Ich will noch einmal darauf hinweisen, dass in diesen Fällen bei der klinischen Untersuchung keine Infektion nachgewiesen werden konnte. War sie vielleicht so unbedeutend, z. B. eine leichte Racheninfektion, dass sie unserer Aufmerksamkeit entging? Bei einer solchen Beurteilung spielen ja besonders bei Patienten im Kindesalter Erfahrung und subjektives Urteil oft eine grosse Rolle.

Diese Frage lässt sich indes durch Vorlegung der Untersuchungen beantworten, die ich bei *Provokation von Anfällen* ausgeführt habe. Dies geschah auf diätetischem Wege durch Hervorrufung von Ketose bei Kindern mittels Karenz, ketogener Kost oder einer Kombination dieser beiden Massnahmen. Näheres darüber findet sich in meinen früheren Arbeiten.

Zuerst wählte ich einen Patienten (III<sup>1</sup>, B. L., 9 Jahre), bei dem der provozierte Anfall leicht war, d. h. sich rasch durch Zuckerlösung per os beheben liess. Der Anfall



die Zahl der weissen Blutkörperchen auch Tendenz zum Steigen zeigte (6 800—7 400). Dagegen liegt eine beträchtliche qualitative Veränderung des leukozytären Blutbildes vor. Die Neutrophilen haben sich von 45  $\frac{2}{3}$  % auf 70  $\frac{2}{3}$  % vermehrt, die



Leukozytenzahl

Fig. 4. Fall J. B. Provozierter Anfall.

— — — Neutroph., . . . . . Lymphoz., - - - - - Monoz., + + + + + Eosinoph.,  
Linksverschiebung.

Lymphozyten von 47 % auf 28  $\frac{2}{3}$  % abgenommen, und die Eosinophilen sind verschwunden. Die Linksverschiebung erreicht ein Maximum von 17 % (mit 1 % Myelozyten). Die Veränderungen gehen sodann, wie ersichtlich, rasch zurück.

Bei einem provozierten Anfall bei einem anderen Patienten (IV. J. B. 6  $\frac{7}{12}$  Jahre), bei welcher der Anfall etwas länger dauerte (10 Stunden), aber sonst ziemlich leichter Natur ge-

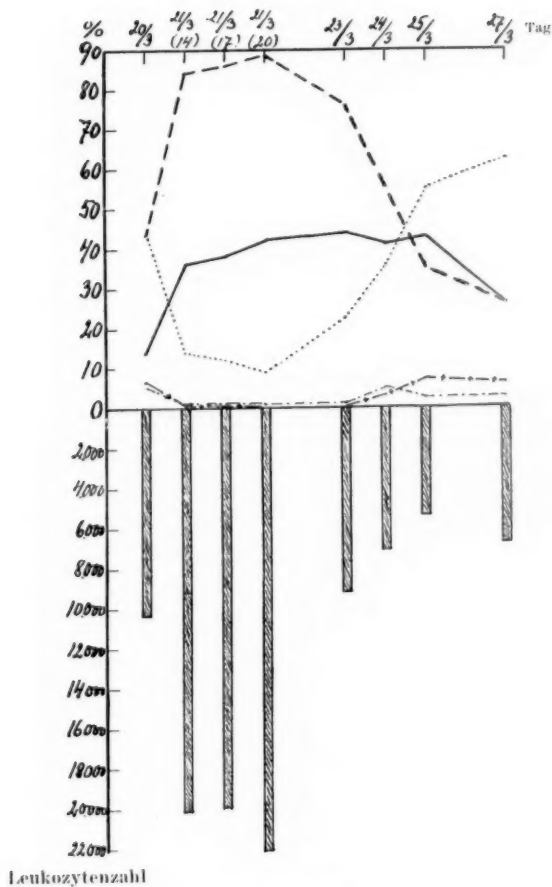


Fig. 5. Fall S. I. Provozierter Anfall.

— — — Neutroph., ..... Lymphoz., ——— Monoz., - · - · - Eosinoph.,  
Linksversion.

wesen war, und sich durch Zuckerverabreichung per os ziemlich rasch beheben liess, ergaben sich Blutveränderungen, die aus Fig. 4 zu ersehen sind. Nach Karenz am 19.III. brach hier der Anfall in der Nacht auf den 20. aus. Die Zahl der Leuko-

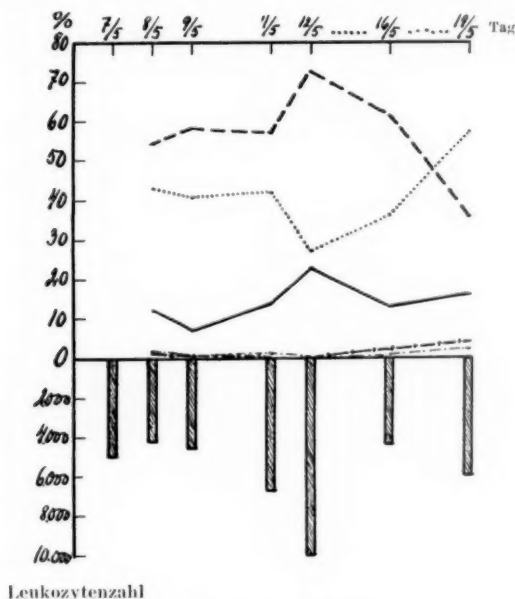
zyten stieg hier deutlich (von 8 200 bis 10 400), und die der Neutrophilen von 51 % auf  $70 \frac{1}{3}$  %, während die Lymphozyten von  $43 \frac{2}{3}$  % auf 29 % abnahmen, die Eosinophilen verschwanden, und die Monozytenzahl sich auf  $\frac{1}{3}$  % verminderte. Der Übergang in die lymphozytäre Phase vollzieht sich dann in typischer Weise.

Nun fügte es sich aber so, dass die Patientin abends am 24.III. leichte Temperatursteigerung und Schmerzen im Halse bekam und am 25.III. eine völlig entwickelte Angina tonsillaris mit  $39^{\circ}$  Fieber hatte. Dagegen hat sie kein Erbrechen und keine Azetonämie. Die Leukozyten vermehren sich nun wieder von 7 800 auf 11 300, und es treten neuerlich typische Veränderungen in der Zusammensetzung des leukozytären Blutbildes auf, ungefähr vom selben Grade wie vor einigen Tagen während des Brechanfalls. Aus der Figur ist ja schön zu sehen, dass die Reaktion in Bezug auf das leukozytäre Blutbild bei einem Anfall von periodischem ketonämischem Erbrechen und bei einer gewöhnlichen akuten Infektion bei ein und demselben Individuum sehr ähnlich ist.

Fig. 5 zeigt die Verhältnisse bei einem sehr schweren provozierten Anfall. Pat. (II, S. I.,  $8 \frac{6}{12}$  Jahre) begann nach etwas mehr als 24stündigem Hunger (20.—21.III.) äusserst heftig zu erbrechen, und der Anfall konnte erst nach  $1 \frac{1}{2}$  Tagen behoben werden. Während des Anfalls wurden hier wiederholt Proben entnommen. Wie ersichtlich, entwickelt sich eine starke Leukozytose mit einem Maximum von 22 100 Leukozyten. Die Neutrophilen vermehren sich von  $43 \frac{1}{2}$  % auf nicht weniger als  $88 \frac{3}{4}$  %, d. h. relativ betrachtet verdoppelt sich ihre Zahl, absolut betrachtet wird sie vervierfacht. Gleichzeitig sinkt die Lymphozytenzahl von 45 % auf 9 %, d. h. relativ betrachtet auf  $\frac{1}{5}$ , aber auch absolut genommen, sinkt sie auf beträchtlich weniger als die Hälfte. Diese nicht nur relative, sondern auch absolute Lymphopenie ist auch in den übrigen Fällen zu konstatieren. Während des Anfalls verschwinden auch die eosinophilen Leukozyten, und die Monozyten nehmen beträchtlich ab. Die Linksverschiebung beträgt meistens nicht weniger als 44 % (höchster Wert der Myelo-

zyten  $2\frac{3}{4}\%$ ). Einige Tage nach Aufhören des Anfalls hat sich der Umschwung vollzogen, und das Blutbild entspricht der lymphozytären Phase.

Schliesslich ist Fig. 6 (Pat. V., B. K., 6  $\frac{9}{12}$  Jahre) ein Beispiel für einen sich langhinziehenden provozierten Anfall,



Leukozytenzahl

Fig. 6. Fall B. K. Provozierter Anfall.

— Neutroph., ..... Lymphoz., - - - - - Monoz., - + - + - Eosinoph.,  
Linksversion.

der in Bezug auf seine Intensität allerdings ziemlich schwer war, aber doch keineswegs so hochgradig wie der vorige. Der Anfall begann nach zweitägiger Karenz (7. V.—8. V.) und einer ketogenen Mahlzeit am 3. Tage (9. V.). Am 9. und 10. V. war das Erbrechen ziemlich heftig, dann nahm seine Intensität ab, aber erst am 13. hörte es auf. Erst am 11. ist eine Zunahme der Leukozytenzahl zu merken, und am 12. ist das Maximum erreicht (10 000). Gleichzeitig hiermit besteht

Neutrophilie, Lymphopenie und Aneosinophilie. Die Linksverschiebung beträgt 23 % ( $\frac{1}{3}$  % Myelozyten).

Zusammenfassend können wir also konstatieren, dass bei periodischem ketonämischem Erbrechen sowohl quantitative als auch qualitative Veränderungen des leukozytären Blutbildes auftreten. Ausnahmen hiervon bilden nur äusserst leichte Fälle (Nr. 5, R. B., Tabelle 1). Bei solchen Anfällen, die als leicht oder mittelschwer bezeichnet werden können, sind die Veränderungen meistens qualitativ. Die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen scheint ja, wenn man den einzelnen Fall verfolgt, etwas zuzunehmen, von wirklicher Leukozytose kann man aber nicht sprechen. Es ergibt sich also eine Neutrophilie mit oft recht hochgradiger Linksverschiebung, und eine nicht nur relative, sondern auch absolute Lymphopenie, Aneosinophilie und Abnahme der Monozyten. Bei schweren Anfällen können wir dagegen eine Leukozytose beobachten, die mehr als 20 000 Leukozyten erreichen kann (Nr. 6, K. S., Tabelle 1, Nr. II, S. I. Fig. 5), und ausserdem äusserst starke Verschiebungen in der Zusammensetzung des leukozytären Blutbildes von derselben Natur, wie sie oben erwähnt wurde. Bemerkenswert ist hier gleichwohl, dass ziemlich lang sich hinziehende und relativ schwere Anfälle mitunter mit recht unwesentlichen leukozytären Veränderungen verlaufen können (Nr. 9, J. L., Tabelle 1, Nr. V, B. K., Fig. 6).

Die Veränderungen des weissen Blutbildes müssen, wie ich später näher beleuchten werde, als Ausdruck einer bei Anfällen von periodischem Erbrechen vorhandenen toxischen Wirkung im Organismus gedeutet werden. Durch diese toxische Substanz (oder diese Substanzen) wird eine Reizung des Knochenmarks hervorgerufen, was sich in einer Zunahme der Anzahl neutrophiler Zellen und im Auftreten von abnorm vielen und immer ausgesprochenen unreifen Zellen im Blute zeigt. Das Ansteigen der Neutrophilenzahl wird in leichteren Fällen vor allem durch die Abnahme der Lymphozyten im Blute aufgewogen, so dass keine Leukozytose entsteht. Die Neutrophilie wird durch die Lymphopenie kompensiert. In schwereren

Fällen reicht dieser Ausgleich nicht aus, und die Folge ist, dass auch die Gesamtzahl der weissen Blutkörperchen steigt.

### Die Senkungsreaktion.

Oft herrscht ja ein guter Parallelismus zwischen Veränderungen im neutrophilen Leukozytenbilde und der S. R. Diese Reaktionen des Organismus gehen indes nicht immer Hand in Hand, was bereits von mehreren Verfassern gezeigt wurde (Volk, Martin und Ellenberg, Westergren, Juhlin-Dannfelt und Schnell, Björn-Hansen u. a.). Im allgemeinen hat man gefunden, dass das Leukozytenbild bei akuten, besonders bei septischen Prozessen viel rascher und intensiver reagiert als die Senkungsreaktion. Man kann aber auch das entgegengesetzte Verhalten finden, d. h. eine rasch einsetzende, hohe S. R. bei unbedeutender Reaktion des Blutbildes. Den ausgeprägtesten Beweis hierfür haben wir beispielsweise in der rheumatischen Polyarthritis, und auch bei Pleuritis auf tuberkulöser Basis (Westergren, Juhlin-Dannfelt und Schnell).

Um das Verhalten der Senkungsreaktion bei periodischem Erbrechen zu beleuchten, habe ich die verschiedenen Anfälle ganz einfach nach der Schwere des klinischen Verlaufes aufgeteilt. Das Resultat geht aus Tabelle 2 hervor.

Tabelle 2.

Charakter des Anfalls	S. R./1 Std. (mm)
Leichte Anfälle . . . . .	4, 7
Mittelschwere Anfälle . . . . .	5, 6, 6, 10, 13, 18, 25
Schwere Anfälle . . . . .	17, 20

Hier sind sowohl die oben in Tabelle 1 angeführten spontanen Anfälle als auch die provozierten einbezogen, wo die S. R. bestimmt worden war. Aus den Resultaten geht hervor, dass die Senkungsreaktion normal oder etwas erhöht ist. Nur in ein paar mittelschweren und in den schweren Anfällen war die Senkungsreaktion in leichtem Grade pathologisch.

Ein Vergleich zwischen der Veränderung im neutrophilen

*Leukozytenbilde und in der Senkungsreaktion* in den 10 Anfällen, wo diese beiden Proben gleichzeitig ausgeführt worden waren, dürfte von Interesse sein. So sind in Tabelle 3 Linksverschiebung und S. R. miteinander verglichen.

*Tabelle 3.*

Linksverschiebung (%)	S. R. 1 Std. (mm)	Erythrozyten mm <sup>3</sup> Millionen
1	4	4,4
4	6	4,6
12	5	5,5
12	18	4,8
14	7	4,6
16	13	4,7
29	20	5,3
34	25	4,2
42	10	5,6
42	17	—

Wie ersichtlich, kann man konstatieren, dass die Veränderungen einigermaßen parallel gehen. Wenn keine abnorme Kernverschiebung vorliegt, war die S. R. normal, und mit steigendem Ausströmen unreifer neutrophiler Zellelemente ins Blut, als Zeichen stärkerer toxischer Wirkung, zeigt auch die S. R. Tendenz zu Zunahme. Offenbar ist jedoch, dass die qualitativen Veränderungen im neutrophilen Blutbilde weit ausgesprochener sind als die Steigerung der S. R., die nicht weiter ging als bis zu der mässig pathologischen Zahl von 25 mm. Einer so hohen Linksverschiebung wie 42 % entspricht in zwei Fällen eine S. R. von nur 10 und 17 mm. Man kann also konstatieren, dass die Reaktion des neutrophilen Leukozytenbildes bei periodischen ketonämischen Brechanfällen ausgesprochener ist, als man es von den Veränderungen der Senkungsreaktion sagen kann.

S. R. gibt also sowohl in absoluten Zahlen als auch im Verhältnis zu den Veränderungen im Blutbilde kleine Ausschläge. Analoge Verhältnisse finden sich ja bei gewissen

anderen Krankheiten. Man muss jedoch auch ein weiteres Moment beachten. Die Exsikkation während eines Brechanfalles kann Polyglobulie bewirken. Eine Erythrozytenzahl von mehr als 5,5 Mill. scheint schon eine deutliche Hemmung der S. R. hervorrufen zu können, und diese Hemmung ist oft recht beträchtlich, wenn die Erythrozytenzahl mehr als 6 Mill. beträgt (REICHEL). Aus Tabelle 3 geht hervor, dass wir mitunter mit diesem Faktor rechnen müssen.

Wie zeigen sich nun *Blutbild und Senkungsreaktion*, in ihrem gegenseitigen Verhalten, wenn man sie *nach Aufhören*

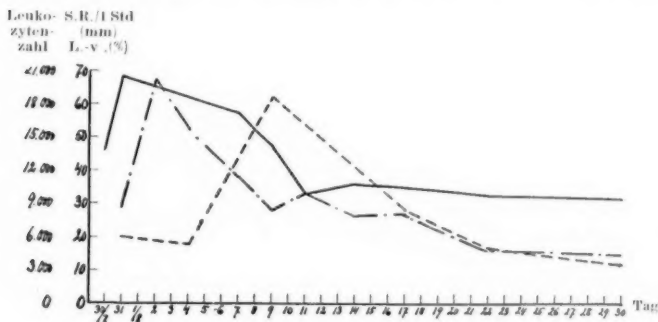


Fig. 7. Fall K. S. Spontaner Anfall.

Leukozytenzahl, — — — Linksverschiebung (L.v.), — — — Senkungsreaktion (S. R.).

des *Brechanfalles* vergleicht. Hier tritt ein bemerkenswerter Umstand zutage, der sich in den beiden schwersten Anfällen, die ich durch längere Zeit näher studieren konnte, in gleicher Weise zeigte. Die erste Abbildung (Fig. 7) bezieht sich auf Nr. 6, K. S., also auf einen spontanen Anfall. Die Leukozytenzahl steigt, wie ersichtlich, sehr rasch, und erreicht am 31.VII. den Wert von 20 500. (Die nächstfolgenden Leukozytenwerte während der Anwendung der intravenösen Tropf-Infusion sind ausgeschlossen, siehe Fig. 2). Die Linksverschiebung erreicht ihr Maximum am 2.VIII., sodann sinkt sie ziemlich rasch. S. R. dagegen, die am 31.VII. nur leicht erhöht ist (20 mm.; Erythrozyten 5,34 Mill., Hb. 103 %), zeigt noch ein



paar Tage nach Aufhören des Anfalls (am 4.VIII.) ungefähr denselben Wert (17 mm.; Erythrozyten 4,1 Mill., Hb. 71 %), dann steigt sie jedoch rasch und höchst beträchtlich (62 mm) zum Zeitpunkte, wo Leukozytenzahl und Linksverschiebung rasch zurückgehen (9.VIII.). Die Kurven kreuzen einander also. Der Rückgang der Polyglobulie kann nicht die Ursache der S. R.-Erhöhung sein, was aus den obigen eingeklammerten Ziffern hervorgeht. Erst 1 Monat nach dem Anfall zeigt die S. R. ungefähr normalen Wert.

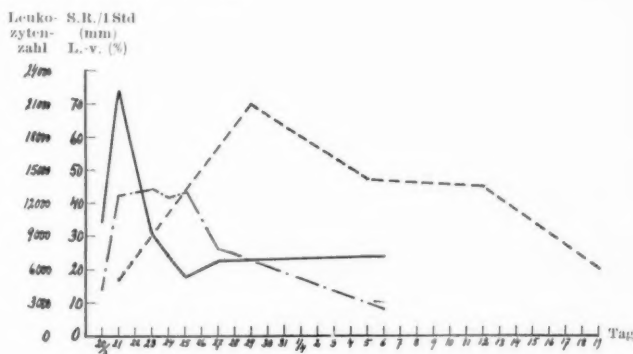


Fig. 8. Fall S. I. Provozierter Anfall.

Leukozytenzahl, - - - Linksverschiebung (L.v.), — — — Senkungsreaktion (S.R.).

Sehr schön lassen sich diese Verhältnisse an dem schweren provozierten Anfall beim Patienten Nr. II, S. I., (Fig. 8) demonstrieren. Wir sehen, dass die Leukozytose ihr Maximum (22100) am 21.III. erreicht, am zweiten und letzten Tage des Anfalls. Auch die Linksverschiebung erreicht zur selben Zeit einen hohen Wert (42 %), das Maximum (44 %) aber erst am 23.III., an welchem Tage die Leukozytose beinahe verschwunden ist. Die Leukozytose geht also zuerst zurück, während die Linksverschiebung sozusagen nachhinkt. Die reifen neutrophilen Zellen sind wohl während des Krankheitszustandes in so hohem Grade verbraucht worden, dass sie noch eine zeitlang durch unreife Elemente im Blute ersetzt werden müs-

sen, bevor normale Verhältnisse eintreten. Wenden wir uns nun der Senkungsreaktion zu, so finden wir folgendes: Zur Zeit, da die Leukozytose sich während des Brechanfalles auf dem Höhepunkt befindet, beträgt die Senkungsreaktion nur 17 mm, 8 Tage nachher ist sie aber nicht weniger als bis 70 mm gestiegen. Gleichzeitig hiermit ist die Leukozytose verschwunden, und die Linksverschiebung ist jetzt nur leicht pathologisch. Auf das Niveau, auf dem die Senkungsreaktion während des Anfalles gestanden hatte, ist sie erst einen Monat nach diesem wieder zurückgegangen.

Was die leukozytäre Reaktion betrifft, so habe ich schon oben darauf hingewiesen, dass sie von derselben Art ist wie bei gewöhnlichen akuten pyogenen Infektionen. Erstreckt man nun den Vergleich auch auf die S. R., so können wir dasselbe konstatieren. Wenn wir beispielsweise eine akute Angina tonsillaris wählen, so tritt Leukozytenreaktion sehr rasch ein, die S. R. aber erreicht erst nach dem Temperaturabfall am 3.—4. Tage ihr Maximum und fällt zuerst rasch, dann allmählich, und wird erst nach ein paar Wochen wieder normal (REICHEL). Bei den oben beschriebenen schweren Brechanfällen herrschte also ein analoges Verhalten.

Was das Verhalten der Senkungsreaktion bei periodischem ketonämischem Erbrechen betrifft, können wir also zusammenfassend hervorheben, dass sie in leichten und oft auch in mittelschweren Anfällen normal ist. Im letzteren Falle wie auch bei schweren Anfällen kann sie mässig erhöht sein. Nach schweren Brechanfällen steigt die Senkungsreaktion manchmal auf hohe Werte und geht sehr langsam auf das normale Niveau zurück. Im Vergleich mit der Reaktion vom Knochenmark, wie sie in Leukozytose und vor allem in Linksverschiebung zum Ausdruck kommt, sind die Ausschläge der Senkungsreaktion während des Anfalles ziemlich geringfügig. Beim Aufhören schwerer Anfälle gehen die Leukozytenveränderungen recht rasch zurück, während die S. R. gleichzeitig steigt, um dann wieder langsam zurückzugehen.

Die Senkungsreaktion ist ja, soweit sich unsere gegenwärtige Kenntnis erstreckt, vor allem ein Ausdruck für Ver-

änderungen im Plasmaeiweiss, was schon FAHRÆUS zeigte. Bei Zunahme von Fibrinogen und Serumglobulin verringert sich die Suspensionsstabilität der roten Blutkörperchen. WESTERGREN, THEORELL und WIDSTRÖM konnten zeigen, dass zwischen S. R. und dem Eiweissbild ein sehr enger Zusammenhang besteht. S. R. ist also ein guter Indikator für diese Verschiebungen im Plasmaeiweiss. Nach WESTERGREN und seinen Mitarbeitern liegen ferner gute Gründe für die Annahme vor, dass die Leber die grösste Rolle bei diesen Veränderungen im Plasmaeiweiss spielt. Dabei mag es von Interesse sein, auf andere Verhältnisse einzugehen, die darauf deuten, dass die Leber bei Anfällen von periodischem Erbrechen affiziert wird. Aus diesem Grunde will ich vorerst die Urobilinausscheidung berühren.

#### Die Urobilinurie.

Tabelle 4 beleuchtet das Verhalten der Urobilinurie während der Brechanfälle und nach ihnen. Die Urobilinurie

Tabelle 4.

Pat.	Urobilin im Harn Schlesingersche Reaktion										
	Während des Anfalls	Tage nach dem Anfall									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
K. S.	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	—
L. R.	—	—	—	+	+	+	—	—	—	—	—
L. B.	—	—	+	+	—	—	—	—	—	—	—
J. L.	(schw. +	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
J. L.	( „ „	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
G. S.	—	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
B. N. o. D.	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—
U. Ö.	schw. +	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—
U. Ö.	schw. +	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—

wurde hier konsequent nicht nur in der 24-Stunden-Menge beobachtet, sondern in allen verschiedenen Harnportionen (gewöhnlich 5—6), die im Laufe von 24 Stunden zur Ausführung von allerlei verschiedenen Untersuchungen gesammelt wurden. Das negative Zeichen in der Kolonne »während des Anfalles« bedeutet also, dass alle ausgeführten Proben negativ waren. War eine einzelne Probe abweichend, so ist dies in Klammern angegeben. Betreffs der Stärke des Ausfalls der Reaktion wurde nur zwischen schwach pos. und pos. unterschieden. Ich will nur darauf hinweisen, dass die Reaktion, wenn sie ihren Höhepunkt erreicht hatte, sehr stark positiv ausfiel.

Aus der Tabelle geht hervor, dass nach allen untersuchten 9 Brechanfällen bei 7 verschiedenen Patienten eine starke und ziemlich langdauernde Urobilinurie entstanden war. Nur vier Mal war die Urobilinurie schon während des Anfalls konstatiert worden, und zwar nur sporadisch und schwach. Die Angabe in der Literatur, dass während des Anfalls Urobilinurie vorliegt, ist also nicht richtig (z. B. Bruesen). Dagegen ist bei vier Fällen schon am ersten Tage nach dem Anfall eine starke Urobilinausscheidung konstatiert worden. Sonst hatte es 1—4 Tage gedauert, bevor sich die Urobilinurie zeigte. Die Dauer der pathologischen Urobilinausscheidung betrug 2—7 Tage, im Durchschnitt 4 Tage.

Auf die Entstehung der Urobilinurie und die verschiedenen Theorien darüber gehe ich hier nicht näher ein. ÅKERÉN hat kürzlich (1934) in seiner Arbeit über die Leberfunktion eine zusammenfassende Darstellung hierüber gegeben. Offenbar ist, dass Leber und Darm eine bedeutungsvolle Rolle für den Urobilinumsatz spielen. So konstatiert ÅKERÉN, dass »the enterohepatic theory of urobilinuria and urobilin formation in the body seems to be incomparably the best grounded of all the theories in this field.« Nach Bildung des Urobilins im Darm wird es in die Leber aufgenommen und dort zum grossen Teil zerstört und umgewandelt, wobei unbekannte Stoffe entstehen. Da wir keinen Anlass haben, bei der hier in Rede stehenden Krankheit eine verstärkte Urobilinbildung

anzunehmen — gesteigerten Blutzerfall konnte ich während der Anfälle nicht konstatieren —, dürfte es vielmehr nahelegend sein, die Urobilinurie durch einen Schaden in der Leberfunktion zu erklären.

Wenn ein Leberschaden Urobilinurie verursacht, warum fehlt sie dann so oft während des eigentlichen Brechanfalls? Die Erklärung für dieses eigentümliche Verhalten ist wahrscheinlich in der Störung der Funktion des Magen-Darmkanals zu suchen. Wie ich früher gezeigt habe, liegen bei periodischen ketonämischen Brechanfällen sehr ausgesprochene Störungen im vegetativen Nervensystem vor. Es besteht ein abnormer Innervationszustand sowohl im Vagus als auch im Sympathikus, und zwar besonders in den die Magenfunktion regulierenden Zweigen. Die Motilitätsstörungen des Magens konnten sowohl bei spontanen als auch bei provozierten Anfällen röntgenologisch demonstriert werden. Nicht nur in dieser Beziehung wurden abnorme Verhältnisse konstatiert, sondern auch in Bezug auf die Sekretion, die bei Anfällen stark gesteigert sein kann. Hierauf will ich nicht näher eingehen, sondern verweise nur auf meine frühere Arbeit (1935).

Es ist anzunehmen, dass durch den Reizzustand vom vegetativen Nervensystem auch die Funktion des Darmes bei den Anfällen gestört ist. Als Stütze hierfür kann die während der Brechanfälle so ausgesprochene Obstipation angeführt werden, ferner auch das Verhalten, dass mitunter bei Tropfenlavement und dergl. viel grössere Flüssigkeitsmengen wieder abgegeben werden, als in den Darm eingeführt worden waren. Ich hoffe, dass ich allmählich imstande sein werde, näheres über diese Darmstörungen nachzuweisen.

Wie soll die fehlende oder sehr geringe Urobilinurie während der Anfälle erklärt werden? Erstens wäre denkbar, dass Bilirubin, die Muttersubstanz des Urobilins, infolge des Leberschadens in sehr geringer Menge aus der Leber in den Darm ausgeschieden wird. Dass dies der Fall sein kann, zeigt die alte Beobachtung, nach der beim Anfall sowohl Ikterus als auch acholische Fäzes vorkommen können. Dies wurde besonders von französischer Seite (z. B. von RICHARDIÈRE) als

Stütze dafür vorgebracht, dass das periodische Erbrechen als eine Leberkrankheit zu betrachten sei. Entfärbte Fäzes während des Anfalls sind indes meiner Erfahrung nach eine Seltenheit, und die eventuelle Bilirubinämie ist auch bei schweren Anfällen sehr gering.

Die im Magendarmkanal nachgewiesenen Störungen können indes eine Erklärung geben. Fürs erste liegt während des Anfalls eine Störung im Entleerungsmechanismus des Magens vor, die darin zum Ausdruck kommt, dass dieser seinen Inhalt nicht in den Darm entleeren kann. Hierdurch wird ja der durch Stoffe vom Duodenum ausgeübte adäquate Reiz zur Entleerung der Galle in den Darm mehr oder weniger ausgeschaltet. Dies hat zur Folge, dass nur eine geringe Bilirubinmenge dem Darm, dem Entstehungsort des Urobilins, zugeführt wird. Höchstwahrscheinlich spielen ferner Darmstörungen sowohl in Bezug auf die Motilität als auch auf Sekretion und Resorption eine beträchtliche Rolle. Sowohl die Bildung als auch die Resorption von Urobilin kann dadurch sicher verhindert werden.

Es ist also möglich, dass das Fehlen der Urobilinurie in seltensten Ausnahmefällen auf einem schweren Leberschaden beruhen kann. Ein solcher Erklärungsgrund lässt sich indes in keinem von meinen Fällen annehmen. Man könnte sich zwar vorstellen, dass primäre verringerte Gallenbildung eine gewisse, wenn auch unbedeutende Rolle spielt, vor allem dürfte jedoch der Umstand, dass ungenügend Bilirubin in den Darm gelangt, und dass die Urobilinbildung und -resorption in ihm gestört ist, die Ursache dafür sein, dass der Harn während des Anfalls gewöhnlich gar kein Urobilin oder nur eine unbedeutende Menge davon aufweist. Wir können also zur Annahme berechtigt sein, dass sich während des Anfalls wohl ein Leberschaden entwickelt, dass er sich aber erst nach dessen Ende durch eine Urobilinurie manifestiert, weil Störungen in der Entstehung des Urobilins in Darm vorliegen, solange der Anfall andauert. Wenn dieser vorüber ist, und die Urobilinbildung wieder in der gewöhnlichen Weise vor-

sichgeht, tritt die Leberinsuffizienz hinsichtlich des Urobilin-stoffwechsels zutage.

Bei Anfällen von periodischem ketonämischem Erbrechen kommt es auch zu einer Herabsetzung der Assimilationsfähigkeit für Glykose, wie ich in meiner früheren Arbeit gezeigt habe, und was FANCONI sowie KOHN, FRIES und FELSCH früher in zwei Fällen gefunden hatten. Es ist möglich — wenn man auch nicht gerade zu dieser Erklärung greifen muss —, dass diese Insuffizienz im Kohlenhydratumsatz auf einer geschädigten Leberfunktion beruht.

Was die Frage des Leberschadens bei Anfällen von periodischem Erbrechen betrifft, will ich — ausser dem, was ich schon über einzelne Fälle von Ikterus und acholischen Fäzes erwähnt habe —, nur hinzufügen, dass sich bei Autopsien nach letal verlaufenen Fällen immer sehr schwere Leberveränderungen vorfanden.

#### **Erörterung der Resultate.**

Im obigen konnte ich zeigen, dass bei Anfällen von periodischem Erbrechen gewisse Veränderungen im leukozytären Blutbilde, in der S. R. und im Urobilinumsatz eintreten. Es erübrigt jetzt nur noch näher zu erörtern, welche Bedeutung diese Erscheinungen haben können.

Die hier vorliegende Reaktion des Bildes der weissen Blutkörperchen hat an und für sich keine spezifische Bedeutung. Die Leukozyten reagieren auf diese Weise bei vielerlei verschiedenen Zuständen infektiöser und toxischer Natur oder beispielsweise bei humoral-chemischen Veränderungen im Organismus. Wir haben also eine ziemlich gesetzmässige Reaktion des Bildes der weissen Blutkörperchen vor uns, oder mit anderen Worten ein biologisches Phänomen von ziemlich grosser Allgemeingültigkeit. Ich betone dies, weil die durch Leukozytose und Linksverschiebung charakterisierte Blutveränderung sehr oft mit dem bei Infektionen vorliegenden Blutbilde identifiziert wird. Schon einleitungsweise habe ich darauf hingewiesen, dass dies falsch ist.

Die bei periodischem Erbrechen vorkommenden leukozytären Veränderungen sind also keineswegs spezifischer Natur. Wir können, wie gesagt, bei Infektionen, Intoxikationen und Veränderungen der chemischen Beschaffenheit des Blutes dasselbe Bild finden. Aber ausserdem wissen wir auch, dass das vegetative Nervensystem eine regulierende Funktion in bezug auf das Leukozyten-Blutbild besitzt.

Durch welches Moment oder welche Momente werden nun die Blutbildveränderungen bei Anfällen von periodischem Erbrechen bestimmt? Es muss sofort hervorgehoben werden, dass eine solche Frage im allgemeinen sehr schwer, ja oft unmöglich zu beantworten ist. Besonders muss dies bei einem so komplizierten Zustand wie dem hier in Rede stehenden gelten.

In erster Linie habe ich, wie schon erwähnt, in einer früheren Arbeit gezeigt, dass bei Anfällen von periodischem Erbrechen ein sehr intensiver Reizzustand im vegetativen Nervensystem vorliegt. Es steht auch fest, dass dieses System eine Rolle für Veränderungen im leukozytären Blutbilde spielt. Dies gilt vor allem von den sogenannten Verteilungsänderungen betreffs der im Blute vorhandenen Leukozyten zwischen abdominalen und extraabdominalen Organen. Bei diesen Veränderungen handelt es sich offenbar um eine Ansammlung reifer neutrophiler Elemente in Organen, die in reger Tätigkeit stehen (E. F. MÜLLER). Natürlich ist es gut denkbar, dass ein solches Moment auch eine Rolle bei dieser Krankheit spielt. (Man beachte z. B. in Tabelle 1 die während der früheren Phasen der Anfälle, relativ betrachtet, geringe Zahl von Leukozyten im peripheren Blute trotz Linksverschiebung! Ansammlung der Leukozyten in abdominalen Organen?) Es dürfte jedoch unmöglich sein, ein solches Moment im Komplex der verschiedenen Erscheinungen zu unterscheiden, die hier einwirken.

Dass nicht nur eine solche Einwirkung des vegetativen Nervensystems von Bedeutung ist, zeigen die qualitativen Blutveränderungen, die dahin deuten, dass das Knochenmark sich in erhöhter Tätigkeit befindet. Kann diese nicht auch



durch Impulse von den vegetativen Nervenbahnen hervorgerufen werden? Darüber wissen wir sehr wenig. Ob ein Reiz auf das Knochenmark durch die vegetativen Nervenbahnen oder andere nervöse Elemente oder direkt durch Stoffe aus dem Blut vermittelt wird, darüber haben wir äusserst geringe Kenntnis (E. F. MÜLLER). Vermutlich besteht eine Wechselwirkung und Zusammenarbeit, deren Resultat wir im peripheren Blutbilde sehen.

An eine rein zentrale nervöse Auslösung der Blutveränderungen über die vegetativen Nervenbahnen ist hier indes sicher nicht zu denken. Schon das Verhalten, dass bei dieser Krankheit einerseits sowohl im sympathischen als auch im parasympathischen Nervensystem abnorme Reizungsimpulse vorliegen, wie ich früher zeigen konnte, dass aber anderseits die Blutveränderungen in den verschiedenen Fällen doch gleichartig sind, widerspricht schon an und für sich einer solchen Annahme. Nach HOFF sollen nämlich bei Reizung des einen der beiden vegetativen Systeme ein Bild entstehen, das dem bei Reizung des anderen Systems entstehenden diametral entgegengesetzt ist. Derselbe Forscher zeigte ferner, dass z. B. Azidose Blutveränderungen hervorruft, auch wenn die zentralen Bahnen durchgeschnitten worden waren. Wenigstens bei Veränderungen im Säurebasengleichgewicht muss also eine periphere humorale Wirkung angenommen werden. Diese Veränderungen scheinen übrigens bei leukozytären Reaktionen überhaupt von wesentlicher Bedeutung zu sein, und gerade bei der in Rede stehenden Krankheit spielen Säurebasenverschiebungen eine beträchtliche Rolle.

Die Erwägungen über die Bedeutung des vegetativen Nervensystems für das Blutbild sind deshalb ziemlich fruchtlos. Unsere Kenntnisse hierüber sind derzeit noch viel zu mangelhaft.

Welche humoralen Veränderungen entstehen nun im Organismus bei Anfällen von periodischem Erbrechen, und inwieweit kann man sich vorstellen, dass diese Veränderungen die vorhandene Reaktion im leukozytären Blutbilde verursachen?

Die Exsikkation gibt dem Krankheitsbilde in hohem Grade sein Gepräge. Verringerter Wassergehalt des Blutes kann ein gewisses Ansteigen der Leukozytenzahl verursachen, die weissen Blutkörperchen sind jedoch diesbezüglich selbständiger als die Erythrozyten (Hoff). Es herrscht also kein Parallelismus zwischen Leukozytose und Anhydrämie. Auf starke Eintrocknung bei verschiedenen Krankheiten reagiert das Blutbild oft mit einer Leukozytose, die durch den herabgesetzten Wassergehalt des Blutes allein nicht zu erklären ist und die Linksverschiebung gibt dabei an, dass das Knochenmark sich in gesteigerter Tätigkeit befindet. Denkbar wäre es vielleicht, dass die Exsikkation indirekt, durch die Entstehung pathologischer, toxisch wirksamer Stoffwechselprodukte zu einer solchen Knochenmarksreizung führen kann. Viele Forscher (Schiff, Kramar, Takai u. a.) waren ja der Ansicht, dass solche Substanzen von Proteinatur eine bedeutungsvolle Rolle spielen. Experimentelle Exsikkation soll durch die Wirkung solcher Substanzen zu einer Intoxikation werden.

Es ist also möglich, dass die Exsikkation indirekt, beispielsweise durch abnorme Proteinabbauprodukte oder dergl. Veränderungen im leukozytären Blutbilde hervorrufen könnte. Darüber wissen wir indes nichts, und durch die komplizierten Verhältnisse, die im Stoffwechsel bei Exsikkation herrschen, dürfte die Frage auch sehr schwer zu beantworten sein.

Hunger kann für sich allein morphologische Blutveränderungen herbeiführen. GYLLENSWÄRD hat dies z. B. bei Säuglingen gezeigt (Neutrophilie, Lympho- und Eosinophilopenie). Bei periodischem Erbrechen dagegen vermag der hier in den Anfällen ja oft vollständige Hungerzustand gleichwohl nicht die ausgeprägten Leukozytenveränderungen zu erklären. So erwiesen sich die qualitativen Blutveränderungen in einigen von meinen hungernden Kontrollfällen bei den Provokationsversuchen als sehr mässig. Und beispielsweise bei einem Hungerversuch von 50tägiger Dauer — der von EGOROFF u. a. beschrieben wurde — verschwanden selbst die Eosinophilen kein einziges Mal, und die Linksverschiebung ging nur bis zu den stabkernigen (Max. 12 % bei 59,5 % Neutrophilen).

Vielleicht stehen die Blutveränderungen beim Hungern mit der dabei entstehenden Ketose in Zusammenhang. Eine intensive Ketose ist ein Charakteristikum für die hier in Rede stehende Krankheit, was ja schon aus dem Namen hervorgeht. Die Leukozytenveränderungen bei Ketose werden im allgemeinen mit der sekundären Azidose in Zusammenhang gebracht. Bei Coma diabeticum, experimenteller Salmiakazidose usw. treten Leukozytose, starke Linksverschiebung, Lympho- und Eosinophilopenie ein. Hoff ist der Ansicht, dass gerade Veränderungen im Säurebasengleichgewicht das Wesentliche ist, das man im Auge behalten muss, um die gesetzmässige Reaktion im leukozytären Blutbilde (»gesetzmässige Reaktionsfolge der Leukozyten«) bei allerlei Zuständen im Organismus (Muskelarbeit, Schwangerschaft, Narkosen, Einwirkung von Proteinstoffen, Diabetes etc.) erklären zu können. Die azidotische Tendenz im Säurebasenhaushalt ist von einer myeloischen Tendenz im Blutbilde begleitet, die alkalotische von einer lymphatischen.

Eine Veränderung im Säurebasengleichgewicht in azidotischer Richtung bei Anfällen von periodischem Erbrechen ergibt sich oft durch die intensive Ketose, besonders in den früheren Phasen. Diese Azidose ist sicherlich für die leukozytäre Reaktion von Bedeutung. Indes arbeiten die grossen Salzsäureverluste durch den Magen der Azidose entgegen, und es kann sogar während des Anfalles allmählich zu Alkalose kommen. Hierbei sollten die Blutveränderungen, wenn sie Hoff's Schema folgen würden, ins Gegenteil umschlagen, was nicht der Fall ist.

Die Rest-N-Steigerung kann bei schwereren Brechanfällen ziemlich bedeutend werden (chloroprive Azotämie). Ob dies auf das Blutbild einwirken kann, ist gleichfalls ungewiss. Nach WESTERGREN und seinen Mitarbeitern werden indes Glomerulonephritiden mit zunehmender Urämie durch ein fast völliges Fehlen von Kernverschiebung im neutrophilen Blutbilde charakterisiert.

Betreffs der leukozytären Reaktion im Organismus bei Anfällen von periodischem Erbrechen kann also eine Menge

von Faktoren eine Rolle spielen. Im obigen haben wir die wichtigsten besprochen. Von wesentlicher Bedeutung dürfte jedenfalls der azidotische Zustand sein können.

Diese Fragen sind so ausführlich berührt worden, um zu betonen, wie schwierig es ist, die Ursache der leukozytären Reaktion zu beurteilen. Das periphere Blutbild ist meistens als ein Resultat der Einwirkung mehrerer Faktoren zu betrachten. Es ist allerdings richtig, dass in gewissen Fällen in der Hauptsache ein einziger Faktor bestimmend sein kann, z. B. eine akute pyogene Infektion. *Aus dem Vorhandensein von Leukozytose mit Linksverschiebung aber den Schluss zu ziehen, dass eine Infektion vorliegt, ist nicht berechtigt.* Möglicherweise ist, dass, wie HOFF hervorhebt, die Einteilung in SCHILLINGSCHE Phasen (Kampfphase etc.) dazu beigetragen hat, dass so oft derartige Schlüsse gezogen werden. Dies ist, wie ich schon sagte, auch bei periodischem Erbrechen vorgekommen (CURSCHMANN, WOLFF). Es erscheint mir deshalb zweckmäßiger, mit HOFF von myeloischer und lymphatischer Tendenz im Blutbilde zu sprechen.

Meine hier ausgeführten Untersuchungen haben es auch völlig evident gemacht, dass *die bei unkomplizierten Anfällen von periodischem Erbrechen vorhandene leukozytäre Reaktion nicht auf Infektion beruht.* So lagen in den hier beschriebenen Fällen keine Symptome von Infektion vor. Den endgültigen Beweis dafür, dass meine Auffassung richtig ist, habe ich durch Konstatierung derselben Reaktion von seiten des Blutbildes bei diätetisch provozierten Anfällen erbracht.

Auch bezüglich der Senkungsreaktion liegen bei Anfällen von periodischem Erbrechen analoge Veränderungen vor wie bei akuter Infektion. Die S. R.-Erhöhung repräsentiert eine unspezifische Allgemeinreaktion, die durch allerlei infektiöse und toxische Prozesse im Organismus verursacht werden kann. Hier ergeben sich dieselben Schlüsse wie oben. Die Ursache der S. R.-Steigerung bei unkomplizierten Anfällen von periodischem Erbrechen liegt in toxischen Prozessen nichtinfektiöser Natur.

Die Urobilinurie beruht meiner Ansicht nach gemäss der

oben vorgebrachten Motivierung auf Entstehung eines Leberschadens während der Anfälle.

Die leukozytäre Reaktion, die S. R.-Erhöhung und die Urobilinurie bei Anfällen von periodischem Erbrechen sind Ausdruck einer toxischen Wirkung im Organismus. Die umwälzenden Stoffwechselveränderungen, die sekundär während des Anfalls entstehen, können diese Phänomene erklären. Ob auch ein primäres toxisches Agens von Bedeutung sein kann, wie MARFAN es bei dieser Krankheit vermutete, mag dahingestellt bleiben. Hier kommen wir ja auf ein rein hypothetisches Gebiet.

Wie aus dem obigen hervorgeht, lassen sich aus dem Blutbilde oder der Senkungsreaktion keine Schlüsse über die Ursache der Auslösung ketonämischer Brechanfälle ziehen. Können wir nun durch die beiden Reaktionen irgend einen Nutzen betreffs der *Differentialdiagnose* haben? Die Frage ist wohl mit Nein zu beantworten. Wo wir Hilfe brauchten, vor allem, wo es sich um Erbrechen bei Infektionszuständen handelt, versagen sowohl S. R. als auch das Blutbild. Bei beiden Zuständen erhalten wir ja eine gleichartige myeloische Reaktion. Ein Wesensunterschied besteht also nicht, möglicherweise ein Gradunterschied. So scheinen nicht selten eine normale Anzahl weisser Blutkörperchen und normale S. R. beim leichten und auch beim mittelschweren Typ von Anfällen periodischen Erbrechens vorzuliegen, während akute Infektionen gewöhnlich ziemlich rasch Leukozytose und S. R.-Erhöhung herbeiführen. Praktisch genommen dürfte der Nutzen dieses Unterschiedes in differentialdiagnostischer Beziehung jedoch gleich Null sein.

#### **Infektion und periodisches ketonämisches Erbrechen.**

Meiner Ansicht nach spielen Infektionen eine relativ bescheidene Rolle als provozierendes Moment bei periodischem Erbrechen im Kindesalter. Durch meine früheren Studien war ich betreffs der Pathogenese dieser Krankheit zur Auffassung gekommen, dass wir es hier mit einer Neurose vom vegetativen System zu tun haben, die in erster Linie im Magen lokalisiert ist, und mit einer Stoffwechselstörung, die durch

eine abnorme Empfindlichkeit gegen Kohlenhydratkarenz charakterisiert ist. Bekanntlich besteht auch ein enger Zusammenhang zwischen Stoffwechsel und vegetativem Nervensystem, was es ermöglicht, allmählich zu einem gemeinsamen Erklärungsgrund für die beiden pathologischen Komponenten der hier besprochenen Krankheit zu kommen. Ebenso wie die Funktionen des Magen-Darmkanals vom vegetativen Nervensystem reguliert werden, scheint, wie z. B. WERTHEIMERS Untersuchungen andeuten, das Zentralnervensystem einen Einfluss auf die Entstehung der Ketonsubstanzen im Organismus auszuüben. Eine zentrale Störung, die sowohl der Neigung zu Ketose als auch der vegetativen Irritabilität im Hinblick auf den Magendarmkanal zugrundeliegt, ist denkbar.

Anfälle von periodischem ketonämischem Erbrechen können gemäss dieser Ansicht über die Pathogenese der Krankheit auf prinzipiell zweierlei Art entstehen. Im einen Falle ergibt sich primär infolge von ketogener Diät, Hunger oder dergl. der abnorme Stoffwechselzustand, als dessen vornehmlichstes Charakteristikum — wenn auch nicht als auslösendes Agens — eine starke Ketose zu betrachten ist. Dieser Stoffwechselzustand löst den Reizzustand in vegetativen Nervenbahnen aus, der sich in der abnormen Arbeit des Magens zeigt. Im anderen Falle ist der vegetative Reizzustand das Primäre, der auf zentralem oder reflektorischem Wege entsteht, und dem rasch die charakteristische Stoffwechselreaktion folgt. Nicht selten findet man, dass das Auftreten des Anfalls durch eine Summationswirkung bedingt ist.

Auf welche Weise kann nun die Infektion wirken? Erbrechen tritt nicht selten bei Infektionen auf, besonders bei Kindern. Ausgelöst wird es gewöhnlich zentral, und auf diesem Wege kann die Infektion also den Anfall provozieren. Eine infektiöse Gastritis kann natürlich auf reflektorischem Wege auslösend wirken. Ausserdem hat aber die Infektion durch Schädigung der Funktion verschiedener Organe eine deletäre Wirkung auf den Kohlenhydratumsatz. Es ergibt sich also leicht eine Ketose, und die Auslösung würde daher auf dem Wege über die Hervorrufung des abnormen Stoff-

wechselprozesses geschehen können. Es ist also klar, dass die Infektion eine Rolle für die Auslösung von Anfällen spielen kann — dies sowohl neurogen, auf zentralem oder seltener auf reflektorischem Wege, als auch durch ihre Wirkung auf den Stoffwechsel in ketogener Richtung.

Gleichwohl bin ich der Ansicht, dass die Infektion eine ziemlich geringe Bedeutung in dieser Beziehung hat. Ich stütze mich dabei in erster Linie auf klinische Beobachtungen über die ziemlich zahlreichen Anfälle, die ich gesehen habe. Nur bei ein paar Fällen hatte eine akute Infektionskrankheit (z. B. Angina, Masern) bei Ausbruch des Anfalls vorgelegen. Ferner habe ich eine genaue Anamnese aller Patienten aufgenommen und gefunden, dass sie oft hochfebrile Infektionen aufwiesen, ohne dass Anfälle auftraten. Der Ausbruch von Anfällen bei Infektionen scheint auch eher mit mehr oder weniger ausgeprägt freiwilligem Hungern während der Krankheit mit Ketose als Folge davon in Zusammenhang zu stehen als mit der Infektion selbst. Es scheint mir also, dass der Anfall wahrscheinlicher durch den vor allem durch Karenz entstandenen pathologischen Stoffwechselzustand als durch die Infektion als solche ausgelöst wird. Kann man das Kind dazu bringen, während des Verlaufes der Infektion genügend zu essen und zu trinken, so tritt recht selten ein Anfall auf. Für die Prophylaxe ist dies ein wesentlicher Punkt.

Dagegen gibt es andere Kinder, die fast bei jeder akuten Infektion mit sehr heftigem Erbrechen reagieren. Diese Form habe ich ganz einfach als *Infektionserbrechen* bezeichnet. Im allgemeinen folgt es ganz dem Verlauf der Infektion und hört mit deren Abklingen auf, was dagegen bei periodischem Erbrechen gewöhnlich nicht der Fall ist. Wenn dieses Erbrechen einmal ausgelöst ist, geht es von selbst weiter. Bei Infektionserbrechen begegnen wir oft einer relativ unbedeutenden Azetonurie und nicht der starken Ketose, die das periodische Erbrechen kennzeichnet. Schliesslich eine Eigenschaft des Infektionserbrechens, die vielleicht in erster Linie die Erklärung für die minimale Ketose ist: die für das ketonämische Erbrechen charakteristische Störung des Entleerungsmechanismus

des Magens mit folgender Retention war nämlich bei meinen Beobachtungen über Infektionserbrechen nicht nachweisbar.

Ich habe mich so lange bei dieser Frage aufgehalten, weil es meiner Ansicht nach von äusserst grosser Wichtigkeit ist, zwischen diesen beiden Formen von Brechzuständen bei Kindern zu unterscheiden. In gewissen Fällen kann die Differentialdiagnose schwierig sein, mitunter vielleicht unmöglich, aber wir müssen es anstreben, die beiden Zustände unterscheiden zu lernen. Dies halte ich besonders darum für so nötig, weil durch ihre Vermengung so grosse Verwirrung entstanden ist. Es sind ja sogar Epidemien von ketonämischen Erbrechen beschrieben worden!

Im Zusammenhang hiermit will ich auch hervorheben, dass die Bezeichnungen »sekundäre« oder »symptomatische« ketonämische Brechanfälle zu verwerfen sind. Diese Namen findet man in der Literatur oft zum Unterschiede von den »genuinen« verwendet. Wird die Bezeichnung »sekundär« für einen wirklichen ketonämischen Brechanfall gebraucht, der durch Infektion bei einem Kinde ausgelöst war, von dem es uns schon vorher bekannt war, dass es die für die Krankheit charakteristische konstitutionelle Eigenart hat, so ist dies gelinde gesagt unnötig. Das einzige Bemerkenswerte ist hier, dass wir ein augenfälliges auslösendes Moment zu besitzen scheinen. Wenn der Anfall ein anderes Mal im direkten Anschluss an ein psychisches Trauma auftritt, sind wir ebenso berechtigt, von ihm als »sekundär« zu sprechen. Die Bezeichnung »genuiner« Anfall wird ja unter solchen Umständen nur denjenigen Anfällen vorbehalten, bei welchen wir zugeben, dass wir nicht instande sind, das auslösende Moment zu entdecken. Gewöhnlich wird jedoch schwereres Erbrechen der Kinder bei akuten Infektionen als »sekundär« bezeichnet, und dies ist absolut falsch, denn diese Zustände haben nichts mit der in Rede stehenden Krankheit zu tun.

#### **Einige Worte über die Diagnose periodisches ketonämisches Erbrechen.**

In diesem Zusammenhang will ich ganz summarisch auf die Diagnose eingehen, und darauf, welche Forderungen meiner



Ansicht nach an sie gestellt werden sollen. Keineswegs kann ich beispielsweise GOEBELS Äusserung (1935) zustimmen, nach der »die rechtzeitige Erkennung eines Brechzustandes im Kindesalter als ketonämisches Erbrechen keine Schwierigkeiten machen kann.« Für denjenigen, der viele Anfälle gesehen hat, kann das Erkennen vielleicht leicht sein, wenn der Anfall typisch ist. In vielen Fällen ist die Diagnose sehr schwierig, und man muss davor warnen, das Problem allzu leicht zu nehmen. Ich schliesse mich hier vollständig MARFANS Äusserung an: »Les vomissements périodiques sont assez souvent l'occasion d'erreurs de diagnostic«.

Die Diagnose ist in erster Linie, wie MARFAN hervorhebt, eine »*diagnostic d'exclusion*«. Dies ist ein Kardinalpunkt, den man niemals aus dem Auge lassen darf.

Ferner soll man zwischen der Diagnose beim ersten Anfall und bei den wiederholten Anfällen unterscheiden. Wenn wir eine Stütze an den in der Anamnese vorhandenen, vor allem an etwa mit eigenen Augen beobachteten typischen Anfällen haben, so gibt dies uns ja eines der Hauptcharakteristika der Krankheit.

Was die *Diagnose beim ersten Anfall* betrifft, muss man besonders vorsichtig sein. Wir können uns allerdings auf positive Befunde stützen, d. h. auf den typischen Charakter des Anfalls mit plötzlichem Einsetzen und intensivem Erbrechen, auf starke Azetonurie und -ämie schon in einem frühen Stadium, vor allem soll der Schwerpunkt aber auf das Negative gelegt werden. Wir müssen alle anderen denkbaren Möglichkeiten ausschliessen. Eine Kontrastuntersuchung des Magens kann in positiver Richtung von Wert sein, ist aber ziemlich schwer durchführbar und auch nicht unbedingt beweisend. Eine ähnliche Störung der Magenmotilität habe ich beispielsweise bei Coma diabeticum und bei Migräne gefunden.

Welche Krankheiten sind nun auszuschliessen? Es ist selbstverständlich, dass oft in erster Linie an *akute Bauchkrankheiten* zu denken ist. Wir haben ja das Ileusbild vor uns, und es gilt, Invagination, eingeklemmten Bruch und Volvulus auszuschliessen. Der Vollständigkeit halber sei auch

die intermittierende Duodenalstenose genannt. Mit Hilfe unserer klinischen und vor allem auch unserer röntgenologischen Untersuchungsmethoden dürfte die Differentialdiagnose im allgemeinen nicht allzu grosse Schwierigkeiten bieten.

Besondere Erwähnung verdient die *Appendizitis*. Periodisches Erbrechen wurde früher sogar als Ausdruck akuter Exazerbationen chronischer Appendizitiden gedeutet. Unsere gewöhnlichen klinischen Symptome der Appendizitis dürften meistens die Differentialdiagnose ermöglichen.

Eine andere Gruppe bilden die *Meningitiden*. Das Erbrechen kann hier heftig sein, und Fehldiagnosen sowohl auf akute als auch auf tuberkulöse Meningitiden (MARFAN) und sogar auf Poliomyelitis (NAV) sind nicht ausgeschlossen. Hier ist Lumbalpunktion entscheidend.

In schweren Fällen können ketonämische Brechanfälle mit *diabetischem Koma* verwechselt werden. Ich weise hier auf einen von FANCONI beschriebenen Fall sowie auf eine eigene Beobachtung hin.

Schliesslich kommen wir zum *Infektionsbrechen*, auf das ich in dieser Beziehung besonders mein Augenmerk gerichtet habe (siehe oben). Vor allem können tonsilläre und pharyngeale Entzündungen bei gewissen Kindern schweres und anhaltendes Erbrechen hervorrufen. Hier liegt meiner Ansicht nach, worauf ich schon hingewiesen habe, die grösste diagnostische Schwierigkeit vor, oder jedenfalls wird hier am meisten gesündigt. Handelt es sich um das erstmalige schwere Erbrechen beim Kinde, und hat es gleichzeitig Fieber und klinische Symptome einer Infektion, so soll man mit der Diagnose periodisches ketonämisches Erbrechen zurückhaltend sein.

*Die Diagnose bei wiederholten Anfällen* von Erbrechen ist oft leichter. Dabei ist eine sorgfältig aufgenommene Anamnese unter besonderer Beachtung eventueller Zeichen von Infektion bei früheren Brechzuständen von Wert. Bestehen Symptome von Infektion bei dem Anfall, den man gerade vor Augen hat, und war dies anscheinend auch früher immer der Fall gewesen, so kann es sich sehr gut um *Infektionserbrechen* handeln, und die Diagnose periodisches ketonämisches Er-

brechen ist dann gewöhnlich unberechtigt. Die *Tendenz zu Wiederholung der Anfälle* ist also meiner Ansicht nach an und für sich noch *nicht beweisend*. Infektionserbrechen spielt demnach auch in diesen Fällen eine Rolle für die Differentialdiagnose, wo ein wiederholtes Erkranken, d. i. ein rekurrenter oder periodischer Charakter des Krankheitsbildes vorliegt.

Mit dieser Ausnahme ist die Diagnose in Fällen von wiederholten Anfällen ziemlich einfach, besonders wenn man früher Gelegenheit hatte, den Patienten in einem Anfall zu sehen. Aber auch hier lauert eine Gefahr. Wir dürfen nämlich niemals die Forderung einer Diagnose per exclusionem ausser Acht lassen. Sonst begehen wir sicher einen Irrtum. Nichts steht, wie schon erwähnt, der Möglichkeit entgegen, dass der Anfall durch eine akute Infektion provoziert worden ist, z. B. durch Angina, Scharlach, Masern, oder dass er als Vorbote einer Meningitis auftritt. Sehr schwierig kann es natürlich werden, wenn eine Appendizitis Brechanfälle hervorruft, und man sich in dieser Beziehung ganz ruhig gefühlt hat, weil man wusste, dass der betreffende Patient an periodischem Erbrechen leidet. Das Erbrechen kann eben bei einem solchen Fall lediglich ein sekundäres Symptom sein, das infolge der konstitutionellen Eigenart des Patienten hinzutritt. Man darf also niemals die Möglichkeit ausser Acht lassen, dass bei Patienten, von welchen wir wissen, dass sie an periodischem Erbrechen leiden, gleichwohl der einzelne Anfall des Vorhandensein eines anderen verhängnisvollen Leidens verbergen kann.

Man kann bei periodischem Erbrechen auch vor die Frage einer rein *retrospektiven Diagnose* gestellt werden. Wenn man keinen Anfall gesehen hat, soll man in seinen Äusserungen natürlich vorsichtig sein; die Schwierigkeiten können ja, wie aus dem Obigen hervorgeht, trotzdem bei der Diagnose gross genug sein. Eine sehr genau aufgenommene Anamnese, die eingehende Kenntnisse über die betreffende Krankheit voraussetzt, kann vielleicht unter den oben genannten Umständen zum Verdacht berechtigen, dass es sich um ketonämisches Erbrechen handelt, absolute Sicherheit können wir aber kaum haben, oder wenigstens nur recht selten.

### **Zusammenfassung.**

In dieser Arbeit berichtet Verf. vorerst über das Resultat von Untersuchungen betreffend das Verhalten des leukozytären Blutbildes bei periodischem Erbrechen mit Ketonämie bei Kindern. Das Blutbild wurde bei 11 Kindern in 9 spontanen und 4 diätetisch provozierten Brechanfällen studiert. Bei den letzteren und bei 2 spontanen Anfällen wurden die Blutveränderungen sowohl während des Krankheitszustandes als auch in der nächstfolgenden Zeit nach demselben verfolgt.

In den freien Intervallen zwischen den Brechanfällen war keine Abweichung vom normalen Blutbilde zu konstatieren. Während der Anfälle entstehen dagegen gewisse Veränderungen im leukozytären Blutbilde. Bei leichten und mittelschweren Anfällen sind diese hauptsächlich qualitativer Art. Mitunter ist im Einzelfalle eine leichte Steigerung der Gesamtzahl weisser Blutkörperchen nachzuweisen, eine wirkliche Leukozytose entsteht aber nicht. Die qualitativen Veränderungen, die nur ausnahmsweise in den leichtesten Fällen fehlen oder schwach ausgesprochen sind, bestehen in Neutrophilie, An- oder Hypo-sinophilie, Lymphopenie und Abnahme der Monozyten. Die oft stark ausgesprochene Linksverschiebung erreichte mehrmals Werte über 40 % (Max. 67 %), wobei auch Myelozyten auftraten. Dass in den leichten Fällen — und oft auch in den mittelschweren — keine Leukozytose entsteht, erklärt sich daraus, dass die Neutrophilie kompensiert wird, vor allem durch die Lymphopenie. In den schwereren Anfällen fand sich dagegen eine Leukozytose von mehr als 20 000 weissen Blutkörperchen.

Charakteristisch ist also bei Anfällen von periodischem ketonämischem Erbrechen in qualitativer Beziehung eine myeloische Tendenz des weissen Blutbildes. Nach Aufhören des Brechanfalls schlägt das Blutbild in eine lymphatische Tendenz um, bevor wieder normale Verhältnisse eintreten.

Die Senkungsreaktion wurde bei 11 Anfällen bestimmt und dabei in leichten und oft in mittelschweren Fällen normal befunden. Bei einer Anzahl von den letzteren und in den

schweren Fällen war sie leicht erhöht (Max. 25 mm/1 Std.). In den beiden schwersten Brechanfällen stieg die S. R. ungefähr 1 Woche nach dem Aufhören des Anfalls auf ziemlich hohe Werte (62 und 70 mm) und ging erst nach ungefähr 1 Monat wieder hinunter.

Zwischen den qualitativen Veränderungen des neutrophilen Leukozytenbildes — der Linksverschiebung — und der S. R. herrscht ein gewisser Parallelismus. Gleichwohl setzen die erstgenannten viel rascher ein, sind ausgesprochener, und zeigen in den schwereren Anfällen auch einen rascheren Rückgang als die S. R.-Erhöhung. Bis zu einem gewissen Grade kann die niedrige S. R. während der Anfälle auf symptomatischer Polyglobulie beruhen.

Nach 9 verschiedenen Anfällen von periodischem Erbrechen bei 7 Kindern wurde eine starke Urobilinurie nachgewiesen, die im Mittel vier Tage dauerte. Während der Anfälle wurde Urobilin dagegen gar nicht oder nur in sehr geringer Menge im Harn vorgefunden. Die Ursache der Urobilinurie muss nach Ansicht des Verf. in einem Leberschaden gesucht werden, und der Umstand, dass sie sich nicht während des Anfalls selbst zeigt, erklärt sich durch Störungen der Bildung und Resorption des Urobilins im Darm. Die Erklärung für diese Störung wiederum sucht Verf. in Unregelmässigkeiten der Funktionen des Magendarmkanals durch den vegetativen Reizungszustand während des Anfalls.

Es folgt nun eine Erörterung der Ursachen der leukozytären Reaktion. Hier wirken sicher viele Faktoren mit. So liegen z. B. während des Anfalls abnorme Reizimpulse vom vegetativen Nervensystem vor; ihre Einwirkung auf das Blutbild dürfte indes unwesentlich sein im Vergleich zu der Bedeutung, die den unwälzenden sekundären Veränderungen im Stoffwechsel und in der Blutchemie (der Exsikkation, Ketose, Verschiebung im Säurebasengleichgewicht usw.) zuerkannt werden muss. Wahrscheinlich dürfte hierbei die Azidose eine beträchtliche Rolle spielen, da sie eine myeloische Tendenz im Blutbilde hervorruft.

Allgemein kann man den Schluss ziehen, dass sowohl die

Veränderungen im Leukozytenbilde als auch in der S. R. sowie die Urobilinurie durch sekundäre während der Brechanfälle auftretende toxisch wirkende Stoffe im Organismus verursacht werden.

Die nachgewiesenen Veränderungen sind ihrer Natur nach völlig denjenigen analog, die man bei gewöhnlichen, akuten infektiös-toxischen Zuständen findet. CURSCHMANN und WOLFF hoben kürzlich die leukozytäre Reaktion als eine Stütze für die Ansicht hervor, dass der Infektion die Bedeutung eines auslösenden Momentes bei periodischem Erbrechen zukomme. Diese Schlussfolgerung ist aber falsch. So fehlten in allen vom Verfasser hier untersuchten Anfällen klinische Symptome einer Infektion, und vor allem wurden bei diätetisch provozierten Anfällen dieselben Veränderungen im Blutbilde nachgewiesen.

Im Zusammenhang hiemit geht der Verfasser näher auf die Frage der anfallsauslösenden Rolle der Infektion ein und hebt hervor, dass diese Rolle in hohem Grade überschätzt worden ist. Infektionserbrechen von schwererem Typ und periodisches ketonämisches Erbrechen müssen schärfer unterschieden werden, als es bisher der Fall war. Versündigung in dieser Beziehung hat grosse Verwirrung hervorgerufen. Eine wesentliche Hilfe von Blutbild und S. R. können wir indes dabei nicht haben, da, wie hier gezeigt wurde, bei akuten pyogenen Infektionen und unkomplizierten Anfällen von ketonämischem Erbrechen gleichartige Veränderungen entstehen.

Die Arbeit wird durch einen summarischen Bericht über die Differentialdiagnose bei periodischem ketonämischem Erbrechen abgeschlossen. Besonders Gewicht ist dabei auf Infektionserbrechen gelegt und hervorgehoben, dass dieses auch differentialdiagnostisch eine Rolle spielt, wenn es sich um wiederholte Brechanfälle bei Kindern handelt.

### Literaturverzeichnis.

- BAAR H. und STRANSKY, E.: Die klinische Hämatologie des Kindesalters. Leipzig und Wien 1928.
- BJORN-HANSEN, H.: Über Fokalinfektion. Acta med. scand. 77, 242, 1931/32.
- BRUGSCH, H.: Periodisches Erbrechen mit Azetonämie. Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh. Erg.-bd 11, 385, 1936.
- CHAIMOFF, M.: Kernverschiebung und Blutsenkung. Zschr. f. klin. Med. 106, 628, 1927.
- CHESCHMANN, H.: Über die Beziehungen des periodischen azetonämischen Erbrechens zur Migräne. Arch. f. Verdauungskr. 47, 318, 1930.
- EGOROFF, A., GALL, W. J., LAPTEWA-POPOWA, M. S., WASSILJEWA, E. S.: Regeneratorisches Bild der Hämopoese nach 50tätigem vollständigen Hungern eines Menschen. Fol. Haemat. 53, 155, 1934/35.
- FANCONI, G.: Die nicht diabetischen Glykosurien und Hyperglykämien des älteren Kindes. Jahrb. f. Kinderh. 133, 257, 1931.
- GOEBEL, F.: Die Behandlung des azetonämischen Erbrechens der Kinder Ther. d. Gegenw. 76, 307, 1935.
- GYLLENSWÄRD, C.: Some sources of error at differential count of white corpuscles in blood-stained smears. Acta paediat. 8, Suppl. 2., 1, 1929.
- : Das weisse Blutbild bei Hunger und regelmässiger Nahrungszufuhr. Zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der sogenannten Digestionsleukozytose. Acta paediat. 10, Suppl. 1, 1, 1930.
- HECKER, R.: Periodisches Erbrechen mit Acetonämie. Periodische Acetonämie. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 7, 242, 1911.
- HELMREICH, E.: Physiologie des Kindesalters. Berlin 1933.
- HOFF, F.: Zusammenhänge zwischen Blutmorphologie und den humoral-chemischen Verhältnissen des Blutes. Erg. d. inn. Med. u. Kinderh. 46, 1, 1934.
- KNOEPFELMACHER, W.: Periodisches Erbrechen der Kinder mit Azetonämie. Wien. med. Wschr. 26, 1151, 1921.
- : Untersuchungen über das periodische Erbrechen mit Azetonurie. Monatsschr. f. Kinderh. 21, 241, 1921.
- KOHN, J. L., FRIES, M. E., FELSHER, G.: Spontaneous and induced ketosis in children. Am. J. Dis. Childr. 34, 857, 1927.
- KRAMAR, E.: Untersuchungen über die Pathologie der Säuglingsintoxikation; Die Rolle des Eiweisses. Jahrb. f. Kinderh. 115, 289, 1927.
- MARFAN, A. B.: Les vomissements periodiques avec acétonémie. Paris 1926.
- MARTIN, A. T., ELLENBERG, S. L.: The use of the sedimentation reaction and the Schilling hemogram in some pediatric conditions. Arch. pediat. 52, 285, 1935.
- MÜLLER, E. F.: Hirschfeld und Hittmair: Handbuch d. allg. Hämatologie. Berlin u. Wien 1932/33.

- NAU, P.: Vomissements cycliques de l'enfance et erreurs de diagnostic. *J. d. Med. de Paris*. 55, 823, 1935.
- OPTIZ, H.: Erkrankungen des Blutes und der blutbildende Organe. *Pfaundler-Schlossmanns Handb. d. Kinderh.* IV. Aufl. Bd I. 1931.
- REICHEL, H.: Blutkörperchensenkung. Wien 1936.
- RICHARDIÈRE, M.: Sur les vomissements à répétition. *Bull. Soc. Ped. de Paris* 7, 73, 1905.
- SCHIFF, E.: Dehydration and intoxication. *Arch. pediat.* 51, 691, 1934.
- STRÖM, J.: Kann azetonämisches Erbrechen bei Kindern provoziert werden? *Acta pediat.* 17, Suppl. 1, 272, 1935.
- : Periodisches Erbrechen mit Ketonämie bei Kindern. *Acta pediat.* 18, Suppl. 3, 1935.
- TAKAI, T.: Studies on exsiccose. *J. Biochem.* 16, 49, 1932.
- VOLK, G.: Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit und qualitatives Blutbild. *Dtsch. med. Wschr.* 50, 610, 1924.
- WALLIS, K.: Das rekurrierende Erbrechen mit Acetonämie. *Erg. d. inn. Med. u. Kinderh.* 50, 367, 1936.
- WESTERGREN, A., THEORELL, H., WIDSTRÖM, G.: Plasmaeiweiss, Blutlipide, Erythrozyten und Senkungsreaktion. *Zschr. f. d. ges. exp. Med.* 75, 668, 1931.
- , JUHLIN-DANNEFELT, C., SCHNELL, R.: Plasmaeiweiss und Leukozyten. *Acta med. scand.* 77, 469, 1931/32.
- WOLFF, S.: Das azetonämische Erbrechen mit besonderer Berücksichtigung seiner Prognose. *Jahrb. f. Kinderh.* 130, 253, 1931.
- ÅKERÉN, Y.: Experimental changes in liver function. Uppsala 1934.



FROM THE MEDICAL DEPARTMENT OF THE GOTHENBURG CHILDREN'S  
HOSPITAL (CHIEF: PROF. A. WALLGREN) AND THE HISTOLOGICAL IN-  
STITUTE OF THE UNIVERSITY OF LUND, SWEDEN  
(CHIEF: PROF. T. HELLMAN).

## **Congenital Heart-Block.**

By

**ARVID WALLGREN and STEN WINBLAD.**

Since VAN DER HEUVEL reported in 1908 the first genuine case of congenital heart-block in a woman of 23 years the number of published observations of this anomaly has steadily increased. Some of the cases described as congenital heart-block cannot, however, be considered as definitely proved, while on the other hand cases of congenital heart-block have been published in articles under another title. Lists of known cases have been published from time to time, but the fact that these lists differ with respect to the cases accepted as genuine proves how difficult it is to judge the cases reported in the literature. As in other matters, the rule even here is, that it is better to have strict criteria than wide and indefinite standards, and the criteria advanced by YATER seem to us acceptable on the whole, although it is practically certain that a number of genuine cases of congenital heart-block will be excluded when these criteria are used.

The criteria required by YATER are: 1. The heart-block shall be established by means of graphic records in relatively young individuals; 2. A slow pulse rate must have been ascertained at an early age; 3. There must be no history of any infection which may be thought to have caused the heart-block after birth (diphtheria or rheumatism). CAMPBELL and SUZMAN rightly add that sure clinical signs of congenital heart disease and syncopal attacks in early infancy or childhood are very valuable evidence of the congenital nature of the heart-block.

These two authors place less importance on the requirement of graphic records of the block, provided the bradycardia has been observed already at an early age. In our opinion a combination of the criteria set up by YATER and his collaborators and those suggested by CAMPBELL and SUZMAN would be the best guide in deciding what heart-blocks are to be classified as congenital.

Using the criteria, mentioned above, YATER and his collaborators have collected several lists of cases of congenital heart-block, the latest in 1933. This list contained 44 cases. Since then, in 1934, YATER and his collaborators have added another 3 cases. A new classification made by NIELSEN in 1935 included 4 cases overlooked by YATER and his collaborators together with 14 cases recorded after the publication of their reviews and 1 case observed by the author himself. The total number of cases thus amounted to 66.

Continuing the list of cases collected by YATER and NIELSEN we have found reports of a further 7 genuine cases of congenital heart-block published during the period 1934—1936 and add 2 cases of our own. Further, a case described by CASTELLANA in 1923 has been overlooked by previous investigators. A case recorded by HAYS, which was not included in NIELSEN's list, nevertheless satisfies YATER's requirements and has therefore been included in our table as a genuine case. The bradycardia was observed already at the age of 4 years, the boy had a cardiac disease without having had any known rheumatic infection, he was free from any subjective symptoms.

No case of congenital heart-block has been previously reported from Sweden. A case of complete heart-block, described in 1925 by ZANDER, in a boy 7 years old, when first examined, without any subjective symptoms, where a slow pulse was diagnosed already at the age of 4 years, should probably be counted among the cases of congenital heart-block. The reason why we have not included this case in our table is because the boy is said to have had croup when one year old. When re-examined 20 years later the patient's

condition was again diagnosed as complete heart-block without any subjective symptoms. It seems extremely improbable that diphtherial changes should have persisted for such a long time. Not a single example of permanent electrocardiographic changes were seen by either JONES and WHITE, WILKENSON or PLACE in the cases of heart-block due to diphtheria followed by them. If persistent complete heart-block is ever caused by diphtheria (cf. CHAMBERLAIN and ALSTEAD) it must at any rate be regarded as unique. For the same reason we consider it correct to accept also the case described by LAMPARD in 1928 as one of congenital heart-block in spite of a history of diphtheria. Contrary to ZANDER's case, there was present here a sure organic affection of the heart without a history of previous rheumatism, diagnosed already at the age of 4 years. ANDERSON reported in 1935 a case of electrocardiographically diagnosed complete heart-block in a boy, aged 15. It is probably of congenital origin but we have not listed it in our table because of the advanced age, at which the block was first noted.

The total number of cases, which we consider to be genuine when using the above-mentioned criteria of YATER and his collaborators and CAMPBELL and SUZMAN, amount to 77. A few more cases have been described under the title of congenital heart-block but as these publications were not available to us we have refrained from including the cases in question. There are certainly quite a number of cases that have not been published at all, for the simple reason that the observations were not considered to add to our knowledge of the disease. Dr. SUZMAN, who in collaboration with CAMPBELL published in 1934 a report of 8 cases observed in a period of 6 years, has informed us by letter that he has since observed 3 more cases. GRAYBIEL and WHITE have mentioned that they have observed, among 72 instances of heart-block, 4 cases of a congenital origin, but sufficient details about these cases are lacking. We have now advanced so far that guided by the accumulated observations made up to the present we have a fairly extensive knowledge of the clinical features and pro-

No.	Author	Year	Sex	Age when block was first noted was observed	4 yrs	at birth	Heart	Septal defect	Dilatation of heart	Degree of block	Lowest vent. rate	Cyanosis	Remarks
67	Catellana	1923	M						?	Compl.	44	?	
	Giraud, Buissou & Astesiano	1934	F		12	3 years			Present		48	0	
69	Hays	1934	M		5	4					44	0	
70	Gianelli	1935	M		3	3	Slight hypertrophy		?		35	0	Syncopal attacks
	Kinsman &												
71	Andrews	1935	M		5	2		Septal defect	Moderate		45	On exertion	Syncopal attacks since 2 years of age
72	Levine	1935	M		12	12			?		37		
73	Camman	1936	F		12	6			Slight		40		
74			M	14 days		prenatal					60		
75	Mc Lellan	1936	M		at birth		Walls and ostia normal		?				Died at the age of a few days
	Wallgren												
76	& Winblad	1937	F	10 m.		prenatal	Walls and ostia normal				40	0	Died 10 months old
77			F	2 1/2 m.			Septal defect				40	Present	Syncopal attacks. Died 3 months old

gnosis of the disease. On the other hand, our knowledge of the nature of the underlying anatomical changes is still very incomplete. Up to the present post-mortem findings of only 9 cases are available, and of these only 4 have been histologically examined in such a manner as to furnish definite information of the anatomical substratum of the heart-block. Our knowledge of the mechanism of the origin of the block is thus still very limited. This has appeared to us to be sufficient justification for the publication of a report of two cases of congenital heart-block observed by us at the Gothenburg Children's Hospital, which have also been microscopically examined. Moreover, these two cases exhibit other noteworthy features and throw light on certain aspects of the aetiology and clinical features of the disease. The histological examination was made by Winblad at the Histological Institute of the University of Lund.

*Case I.* Girl. The fourth child of a family in which several cases of congenital cardiac anomalies have occurred. *The mother* is healthy with a clinically normal heart. She has passed through five gestations. The first, in 1913, ended with a miscarriage in the 6th month. *Child No. 2* died from congenital heart disease at the age of 8 months in 1918. During the first week of life the cardiac sounds were normal, pulse rate 130, evident cyanosis. *Child No. 3*, born in 1919, is in good health. Repeated examinations revealed normal conditions of the heart. Electrocardiogram normal. *Child No. 4* will be described below. *Child No. 5*, born in 1931, is also in good health and has a normal heart. Electrocardiogram normal.

*The father* was examined in 1927, he was then 33 years of age. He was found to be affected with congenital vitium cordis. He served his time in the army but was exempted from heavy work. He enjoyed good health and was capable of working until he got influenza in 1918. His pulse rate, which had previously been about 70, now dropped to 60 and finally to 40. At the same time he began to have attacks of giddiness and a feeling of »heart cramp» (Stokes-Adams attacks?). An examination of the heart 9 years later showed general dilatation (left border 10 cm., right border 4 cm.). There was a loud systolic murmur, loudest at the 1:3 interspace close to the edge of the sternum. Heart rate 36. Action of the heart regular. *Electrocardiogram*

taken on the 10th of April, 1933, showed complete heart-block (Fig. 1), with a ventricle rate of 36 and an auricle rate of 95. The QRS complex was abnormal, prolonged (0.13 seconds), right-sided bundle branch block. Now and again slight syncopal attacks. The patient died suddenly while travelling in an omnibus in February, 1936. No post-mortem examination was made.

The father's sister, born on the 10th of September, 1881, had heart disease, diagnosed already in childhood. At an examination in 1909, when the patient was 10 years old, the pulse rate was found to be 52, the action of the heart regular. No enlargement of the heart. Systolic murmur loudest at the apex. She had not had rheumatic fever. Was occasionally rather breathless



Fig. 1. Electrocardiogram (Lead II) of the father of Case I, showing complete heart-block and right-sided bundle branch block.

after exertion, but was otherwise free from symptoms until 1923, when she was 42 years old. She then began to have attacks of giddiness. The attacks lasted for only a few moments, but while they lasted she was so affected that she had to support herself from falling, and frequently she had attacks of vomiting. On account of these symptoms she was admitted to the Sahlgren's Hospital, Gothenburg, on the 25th of May, 1926. *Heart*: No enlargement could be noted for certain. Exceedingly slow but regular rhythm. *Rate* 38. The first sound was everywhere prolonged, dull. The X-ray examination revealed no typical cardiac defect, maximum transverse diameter 15 cm. Pulsations in left chamber normal in strength, rhythmic but considerably lowered in rate. Internal organs otherwise normal. W. R. negative. On the whole her condition remained unchanged, but the heart rate decreased slowly, minimum 28 per minute. She died suddenly on the 13th of June, 1926. On post-mortem examination the heart was found to be greatly enlarged with dilatation of all cavities. The valves were normal. The heart flesh was pale, rather glassy. The endocardium showed some

thickening in the medial part of the left ventricle, otherwise nothing abnormal. The septa of the heart were normal.

This sister of the father had had 11 children, 7 of which had died at an early age, some from tuberculosis (a maternal aunt had had phthisis), the others from diseases unknown to the mother. Four children are alive, the youngest of which, a girl born on the 13th of January, 1923, was at the age of 1 year admitted to the Children's Hospital for rachitis and at the same time she had a *congenital vitium cordis*, probably a patent interventricular septum. When the child was examined on the 5th of May, 1927, the borders of the heart were 6 cm to the left and 3 cm. to the right of the midline. Systolic »fremissement» and systolic murmurs audible over the entire heart, loudest over the I: 2 and I: 3 interspaces. They were also audible towards the left axilla and the back. Heart rate normal.

Finally, it should be mentioned that the *father's mother* died suddenly from a »heart-stroke» at the age of 54 years while carrying water from a well.

*Child No. 4 Case I.* When the mother was admitted to the Maternity Home at 4.30 p. m. on the 10th of July, 1926, the foetal sounds were 132—152 per minute. They were irregular and at 7.45 p. m. they became rapidly slower, falling to 60—80 per minute. This was interpreted as signs of imminent foetal asphyxia and a long forceps was employed. The weight of the child was 3,640 grammes. The bradycardia continued at the same rate as before birth during the week the child remained at the Maternity Home and was considered to be the expression of a congenital heart disease. On physical examination the heart was found to be normal otherwise. The child was healthy at birth and remained so during the following weeks, but made unsatisfactory progress afterwards. At the age of 9 months, for instance, the child was unable to sit up. She received only breast-milk for the first 4 months, after which »allaitement mixte» had to be introduced. The girl received about 1 litre of cow's milk daily. Owing to her deficient development and frailty a doctor was consulted on the 5th of April, 1927, who at once sent her to the Children's Hospital for observation.

She was an undeveloped, pale child with an emaciated body and poor musculature. At the age of 9 months the child weighed 5,760 gr. Temperature afebrile. No dyspnoea, no evident cyanosis. Screamed loudly. She was unable to sit up without being supported. With the exception of rickety rosary no other rachitic changes demonstrable. Teeth 0/2.

*The Heart:* — Slight voussure. No fremissement. The ictus

not palpable. Border of heart to the left in the anterior axillary line, to the right 3 cm. Sounds markedly dull, remote, difficult to hear, *no distinct murmur*. The action of the heart is usually regular, slow, with an average rate of 40. Now and again an extra beat or two between the usual heart beats. Pulse rate = heart rate. No evident difference in the rate during sleep and in emotion. X-ray examination showed a generally enlarged heart, spherical in shape (Fig. 2). *On fluoroscopical examination a note-*

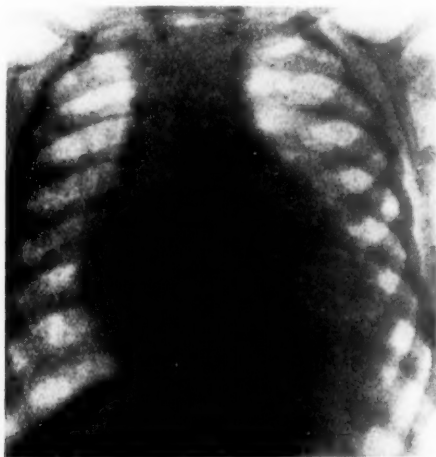


Fig. 2. Ortodiagram of Case I.

*worthy difference was observed between the auricular and ventricular rates. The former was much more rapid than the latter. For external reasons no electrocardiogram could be taken.*

*The blood: Haemoglobin 86. Red blood corpuscles 4,560,000. Leucocytes 8,600. A normal qualitative blood picture. Liver: palpable with rather firm border about the width of two fingers below the edge of the thorax. Internal organs were otherwise without any demonstrable changes. W. R. negative. Pirquet reaction negative.*

The girl's condition improved a little during the first month of her stay at the hospital. Her weight increased so that at the age of 10 months she weighed 6,100 grammes. Her temperature remained normal and the condition of the heart unchanged the whole time. Heart rate about 50. The cardiac sounds were



normal. On the 11th of May she became ill with catarrhal symptoms, the temperature rose to  $38^{\circ}$  C. On the 14th of May her general condition became worse with signs of circulatory insufficiency, dyspnoea, cyanosis of the lips, oedema in the face and feet. Temperature  $37,2^{\circ}$  C. Pulse rate somewhat faster than formerly. Condition of the heart unchanged. Apart from scat-

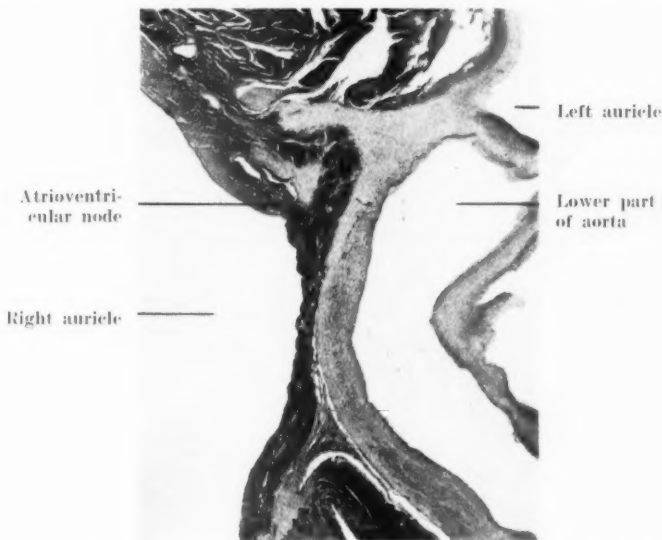


Fig. 3. Microscopical section from Case I (section No. 93, showing the lower part of the atrioventricular node, lying subendocardially in the right auricle.

tered râles and a pharyngitis no demonstrable changes. In the evening of the same day she suddenly became still worse and died.

*Autopsy:* Size of heart  $7,8 \times 7 \times 4,5$  cm. Distance aorta—apex of heart 8 cm. and 7.6 cm. respectively. Heart firm, almost rigid. Valves and orifices normal; the ring forming the attachment of the mitral and bicuspid valves feels unusually firm. The walls everywhere complete. The foramen ovale closed. The heart flesh on the cut surface markedly greyish yellow to pale yellow in colour. It crackled and was very tough when cut by knife or scissors.

With the exception of evident signs of stasis other organs showed no abnormalities.

*Histological examination:* (The central portion of the heart with both septa were prepared for examination, embedded in celloidin, cut in serial sections in a horizontal direction, the thickness of the slices being 50  $\mu$ , and stained in haematoxylin — van Gieson. Each section was mounted.)

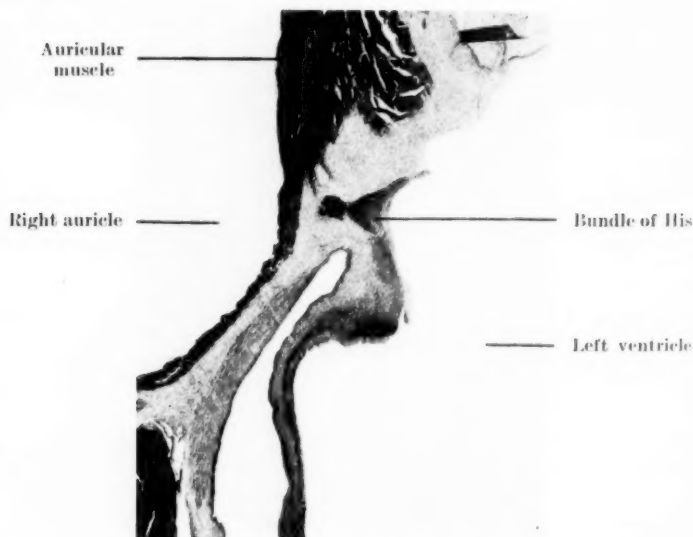


Fig. 4. — Microscopical section from Case I (section No. 106), showing interruption between the bundle of His and the lowest strand of the atrioventricular node in the upper part of the septum membranaceum. Magn. 13 X.

In the lower part of the right auricle, close to the endocardium, the atrioventricular node with its artery running in the centre of the node was seen in its normal place (Fig. 3). The node tapers downwards in the serial sections and compact connective tissue from the annulus fibrosis and the septum membranaceum was seen on its medial side. The bundle of His was visible in the back part of this septum in its normal situation, but was separated for a short distance from the atrioventricular node by fibrous tissue (Fig. 4). The fibrous tissue was normal in appearance and showed no evidence of past or present inflammatory

process. Lower down in the septum the bundle of His extended to the left up to the endocardium of the left ventricle, where already high up it acquired a relatively wide distribution. This bundle could be followed right through the septum membranaceum. Lower down it divided into the normal twigs of the left branch, a front and a back twig, which peripherally could be followed by its secondary twigs. No right branch could be found. In the bottom section of the septum membranaceum there were, it is true, weak strands of muscle, passing to the right side of the septum, but the appearance of these strands of muscle does not agree entirely with the histologically characteristic conducting strands of the left branch, being thicker and more like ordinary ventricular muscle. Nor could any of the peripheral twigs of the right branch be found. The twigs of the left branch, on the other hand, showed unmistakable Purkinje cells sub-endocardially in the left ventricle. The endocardium and myocardium appeared to be normal without any signs of inflammation.

*Summary:* The case does not quite satisfy YATER's criteria owing to the fact that no graphic records were obtained. There cannot, however, be any doubt whatever with regard to the correctness of the diagnosis of congenital heart-block, especially considering the confirming results of the anatomical examination. Even if the block has not been graphically recorded the dissociation between the auricle and the ventricle was distinctly observed roentgenologically. YATER has himself accepted PEROTTI's case as genuine in spite of the absence of graphic records, on the grounds that the bradycardia, as in our case, had been observed since birth.

The case presents several interesting features. One of them is the observation of the bradycardia already prenatally. It is worthy of note that the heart rate, according to the records of the Maternity Hospital, was normal on the morning of the delivery, becoming gradually slower until it finally remained at a rhythm of 80—60. If this observation is correct, as we have every reason to believe, the only explanation is that at first the block was only partial. If that was so we must assume that there must have been some means of conduction from the node of Tawara to the bundle of His, which means gradually failed owing to the strain on the foetal heart during delivery, until complete

dissociation took place. No direct support for such a hypothesis is supplied, however, by the result of the histological examination.

This is not the first time that a congenital cardiac defect has produced clinically demonstrable symptoms already during the foetal stage. WHITE, EUSTIS and KERR, YATER, BLACKFORD and MACGEHEE, AYLWARD, WITT, MACLELLAN, NIELSEN, CAMMAN and DIPPEL have recorded cases of bradycardia noted prenatally as the result of congenital vitium cordis. In the cases reported by WITT, BLACKFORD and MACGEHEE the bradycardia was observed already 2 months before parturition, in AYLWARD's case it was noted 1 month before birth. In our Case II the bradycardia was also observed several hours before the completion of the delivery. In rare cases other congenital cardiac lesions have also been diagnosed prenatally. For instance, DIPPEL has described a case in which the cardiac sounds of the foetus were accompanied by murmurs, thus justifying the diagnosis of vitium congenitum cordis, a diagnosis confirmed after birth. A similar case has been observed by one (WALLGREN) of the present writers.

This foetal bradycardia can be of a certain importance from an obstetrical point of view. In our case the retarded foetal sounds aroused a suspicion of asphyxia, which led to the application of a long forceps. This suspicion was all the more well-founded as the rate of the foetal sounds became slower and slower. In our Case II the diagnosis of asphyxia was also taken into consideration owing to the slow foetal sounds.

Another interesting circumstance in our Case I is the familial nature of the congenital vitium.

That congenital heart disease can occur familiarly is well known, in fact it is not more remarkable than the familial incidence of a number of other malformations. According to WEITZ, 10 per cent of all cases of congenital heart disease are inherited. In 1932 MEDVEI and RÖSLER, who have made a careful study of the problem of the hereditary factors in congenital heart disease, collected from the literature a list of

34 families with multiple cases of congenital heart disease, to which they added another 3 families. Amongst these 37 families 70 per cent of the children were affected. In 11 families the congenital heart affection had occurred in more than one generation and frequently even in members of collateral lines. Later, examples of the familial incidence of heart disease has been published by SEITZ and BAUMANN and by CAMMAN. In the family recorded by CAMMAN, the affected individuals being the father and three children, one of the latter had in addition to other signs of heart disease a prolonged P—R interval of 0.20 seconds.

Multiple cases of complete heart-block have also been described previously in certain families, but most of them have not been investigated sufficiently to be regarded as conclusively proved. That is true, for instance, with respect to the cases recorded by MORQUIO, OSLER, TAUSSING and FULTON, JUDSON and NORRIS. In 1929 YATER stated that so far the familial incidence of congenital heart-block had not been proved. At that time there was a report of familial heart-block published by AYLWARD. It referred to two sisters who already at birth (one of them prenatally) had a slow pulse between 40 and 60. The parents and two other children had normal hearts. However, AYLWARD had not obtained any graphic records of the block and for that reason the cases were rejected by YATER. Later however, in 1932, it has been reported by AITKEN that graphic records had been made and he proved that they were genuine cases of complete heart-block.

SCHNUR (1932) gives a brief report of two adult sisters, both of whom had syncopal attacks and on electrocardiographic examination showed complete heart-block. No infection which might possibly have caused a myocarditis had preceded the appearance of the symptoms. In our opinion it is very probable that these were cases of genuine congenital complete heart-block but they were discovered too late to be considered as definitely proved. The same author, and also DOXIADIS, mention some other cases of complete heart-block in brothers and sisters but no particulars are given.

In our case the father and an aunt of the child also exhibited a congenital cardiac defect and a slow pulse, the presence of a heart-block being proved in the father and the child. The father's block, however, was not at first complete, judging from the information that the heart rate had formerly been normal.

The child died already at an early age, 10 months, from acute circulatory insufficiency brought on in conjunction with the strain on the heart caused by an otherwise slight catarrhal infection. The child had not previously shown any symptoms of circulatory disturbance, unless her general hypotrophy and slight hepatomegalia be regarded as the expression of such a disturbance.

The anatomical examination, too, furnished interesting results. Contrary to the majority cases of congenital heart-block septal defects or other malformations of the heart were missing. Of the anatomically verified cases only MacLELLAN's case (patent foramen ovale) showed, like ours, macroscopically complete walls, valves and orifices. The post-mortem examiner considered that macroscopically there was a suspicion in our case of a morbid change in the myocardium and a thickening of the annulus fibrosus. The histological examination, however, failed to show the presence of any myocardial injury of an inflammatory nature.

The histological examination demonstrated the cause of the block. The atrioventricular node, which was apparently quite normal in appearance and in its situation, was clearly quite separated from, but only for a very limited distance, the bundle of His. This bundle passed to the left side of the septum membranaceum and showed the normal distribution of the left branch. On the other hand, no right branch could be found.

*Case II.* A girl, born February 10th, 1932. Parents and a sister in good health. The patient was born 2 weeks prematurely, weight at birth 2,100 grammes. The following information has been supplied by the physician assisting at the delivery: In the morning of the 10th of February the mid-wife noted that the

foetal sounds were remarkably slow, 50—60 per minute, and suspecting that this was due to foetal asphyxia she summoned the doctor. As there were no reasons for assuming that the bradycardia was due to asphyxia the presence of a congenital vitium cordis with heart-block was suspected by the physician already before birth. In the first week after birth the heart rate was controlled and was found invariably to be 50—60.

Ever since birth the child, when crying, was noticed to have very blue lips and occasionally she had attacks of dyspnoea

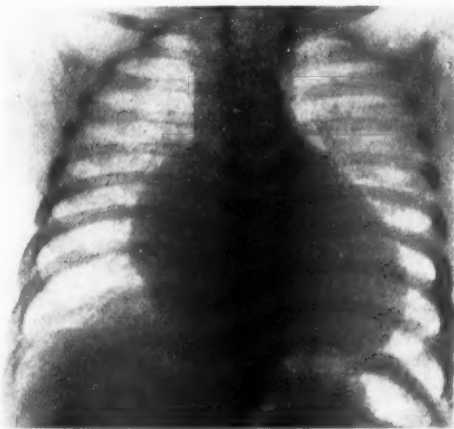


Fig. 5. Ortodiagram of Case II.

and cyanosis associated with cramp. These clinical phenomena grew gradually more pronounced despite the stimulants administered by the doctor. On the 30th of April, 1932, when 2½ months old, the child was sent to the Children's Hospital, her condition being diagnosed as congenital vitium cordis.

The patient was a small, thin child, weighing no more than 3,100 grammes at the age of 2½ months. Temperature 36,8° C. Poor turgor. Somewhat exsiccated. Hands cold. Colour of the skin dirty grey. Lips bluish. The cyanosis perceptibly deepened when she screamed.

*The Heart:* No voussure. No fremissement. Borders: Left 5 cm., right 3 cm. Heart rate 55. Heart action regular. A prolonged systolic murmur over the entire heart without any distinct maximum. The X-ray examination (Fig. 5) showed a

globular heart with dilatation and hypertrophy of both right and left ventricle. *Electrocardiogram*: Complete and permanent dissociation of auricular and ventricular contractions. Auricular rate 156, ventricular rate 40. Ventricular complexes pathological, showing an incomplete left-sided bundle branch block (Fig. 6).

The liver was palpable with a rather firm margin, the width of 1—2 fingers below the thorax in the mamillary line. Other internal organs showed no abnormality.

The attacks of cyanosis continued after the patient's admittance to the hospital, and on the 5th day, when about 3 months old, she died suddenly in such an attack. The clinical diagnosis of vitium organic. congen. cordis (patent interventricular septum with interruption of the conduction system) was made.

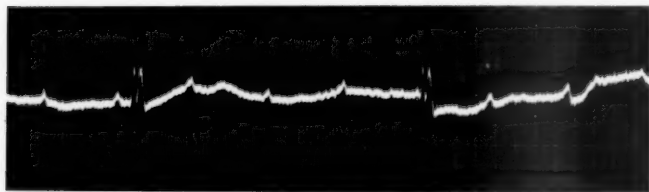


Fig. 6. Electrocardiogram (Lead II) of Case II, showing complete heart-block and incomplete left-sided bundle-branch block.

*Autopsy*: The heart weighed 41,2 grammes, and measured  $6,5 \times 4,5 \times 3$  cm. The pericardium was smooth and glossy. The left ventricle was obviously hypertrophied; the entire apex was formed by the left ventricle. The aorta and the pulmonary artery were normal in size without demonstrable stenosis. The interauricular septum was reduced to a thin narrow strip, shaped like a horse-shoe, running from the posterior and upper wall and bordering a large defect of more than half the size of the auricular septum. To the left of this defect there was a corner of a fold of fibrous tissue (v. microscopical examination below) curving into the left auricle from the posterior wall (Fig. 7). In that part of the auricular septum that had developed there was a small furrow, probably representing a closed foramen ovale. The interventricular septum is complete but the translucency of the septum membranaceum is not so evident as normally. The entire septum membranaceum appeared to be thickened. Of the atrioventricular valves the tricuspid valve appeared to be quite normal. The front aortal mitral valve is compressed against the medial third of its attachment, while the lateral valve is fully normal. In the upper part of the



septum there was a bud-like thickening in the direction of the left ventricle close to the compression of the front mitral valve. Otherwise the valves were thin and without any verrucous thickenings along the margins. The pulmonary and aortic valves



- 1 Remnants of the bundle of His.
- 2 Right ventricle.
- 3 Inward folding subpericardial fibrous tissue and fat.
- 4 Node of homogeneous fibrous tissue, projecting towards the left ventricle.
- 5 Left ventricle.

Fig. 7. Microscopical section from Case II (section No. 923), showing the deformation of the upper part of the septum membranaceum. In the centre is seen the inward folded subpericardial fibrous tissue, to the right an area of homogeneous fibrous tissue, and in the angle between them can be seen the degenerated remnants of the bundle of His. The node of fibrous tissue can be seen projecting into the left ventricle. ( $\times 10$ ).

were normal in number and appearance. There was no stenosis in either of these arterial trunks. The wall of the left ventricle showed itself on section to be hypertrophied. The endocardium of the left ventricle was thickened.

Other internal organs were normal except that a rather general stasis could be noted.

*Histological examination:* (The central portion of the heart with the lower part of the posterior wall of the auricle and the whole of the upper part of the ventricular septum were cut into horizontal serial sections. Embedding in paraffin. Every section was 15  $\mu$  in thickness. The series consisted of 1,200 sections, every second section mounted and stained in haematoxylin-van Gieson. Special attention was bestowed to the examination of the malformation in the auricular septum and the septum membranaceum, to the conduction system and in trying to find possible signs of a present or past inflammatory process.)

At the lower margin of the defect the auricular septum consisted entirely of fibrous tissue. Thus the auricular muscle never came into touch with the valves. The annulus fibrosus and the upper part of the septum membranaceum were thickened, which explains the cause of the poor translucency. The fibrous tissue in the central portions of the annulus fibrosus was in direct connection with the subpericardial fibrous tissue in the direction of the posterior part of the heart as well as forwards around the aorta. This central portion of the septum membranaceum therefore consisted of an inward fold of the subpericardial fat, rich in vessels, nerves and succulent fibrous tissue. In this way the whole of the central portion had a more succulent appearance. Towards the right ventricle there was compact fibrous tissue with the characteristic appearance and of the normal thickness of a normal septum membranaceum. To the left of the succulent central part was seen a convex section of a relatively firm mass of fibrous tissue continuous with the above-mentioned compression in the attachment of the front mitral valve. This part forms the convex protuberance to the left (Fig. 8). Inside the central part of the septum on the border between the homogeneous fibrous tissue to the right and the more succulent central portion there was an isolated band of muscle running for a short distance, the fibres of which are partly degenerated, mainly by vacuolation. This band was lying in the normal situation of the bundle of His, and was the only thing visible of that part of the conduction system. The bundle is severed by fibrous tissue up towards the auricular muscle as well as downwards.

Towards the lower margin of the septum membranaceum the central area of fat and fibrous tissue became gradually smaller and finally ended. Sub-endocardially on both sides of the ventricular septum, on a level with the lower part of the septum membranaceum, there were small strands of threads, isolated by fibrous tissue. These strands were of the typical structure of the conduction system. Lower down in the ventricular septum

they were seen as denser and compact bundles having the appearance of normal branches. Still lower down in these branches cells of the same type as Purkinje's cells could be plainly seen, and nearer the periphery the conduction system could thus be followed without difficulty, both to the left and to the right.

The whole of the endocardium in the left ventricle was somewhat thickened. At certain places this thickening was in the



Fig. 8. Microscopical section from Case II (section No. 923, cf. Fig. 5), showing degenerated strands of the undivided bundle inside the malformed septum membranaceum. ( $\times 60$ ).

form of longitudinal ridges. One of them contained strands of the twigs of the left branch, and these strands appeared to penetrate in towards the myocardium but were not severed or degenerated. No accumulation of lymphocytes or leucocytes, no pigment or any abundant accumulation of blood capillaries could be seen. In the pericardial tissue, on both sides of the aorta just below the line of reflection of serous pericardium, were found two accumulations of lymphocytes, and inside this accumulation a swollen reticulum. No accumulations of lymphocytes were found elsewhere in the endocardium or myocardium, nor

could interspersed collections of lymphocytes be found anywhere else in the subpericardial tissue.

*Summary:* In this case an electrocardiographic examination performed at the age of 2 1/2 months confirmed the presence of a complete heart-block; the slow pulse rate was noted already prenatally. The case thus satisfies YATER's criteria of a congenital heart-block. Additional clinical evidence is supplied by the Stokes-Adams-like attacks which the child had had since birth, and the cardiac changes confirmed by the physical and roentgenological examinations. The case constitutes a text-book example of a congenital heart-block with a functional insufficiency of such a degree that death took place at a very young age. The child died when only 3 months old.

When these congenital heart-blocks are fatal death usually occurs already in infancy or early childhood. These early fatal cases have as a rule exhibited, as did ours, severe symptoms, such as Stokes-Adams complex of symptoms or a more or less pronounced cyanosis. In a child with congenital heart-block these symptoms should therefore be regarded as prognostically unfavourable signs. On the other hand, there are cases where Stokes-Adams attacks occurred at least during a certain period of childhood but in spite of that the patients were still able to carry on their work in adult life (v. D. HEUVEL, SMITH, BLACKFORD and McGEHEE, CAMPBELL and SUZMAN). In other cases the patients died suddenly at an early age without either cyanosis or syncopal attacks being present (MacINTOSH, ALDRICH). In other words it is extremely difficult to express a definite opinion on the prognosis. That a person with complete heart-block can survive not only without exhibiting any subjective symptoms but also capable of leading an active life in adult age is proved by several cases recorded in the literature (CAMPBELL and SUZMAN, 4 cases, LORENZEN, ZANDER).

The defect in the auricular septum must be regarded as a remaining foramen primum. This opinion is supported

especially by the fact that the lower part of the auricular septum consists entirely of fibrous tissue and also that the sub-epicardial fibrous tissue pierces the central portion of the annulus fibrosis. In his description of this malformation, MÖNCKEBERG has also pointed out that the important point in the differential diagnosis between a foramen primum and a large foramen ovale, which can often present difficulties, is that the lower auricular septum consists of fibrous tissue. The penetration of the annulus fibrosus by the sub-epicardial fibrous tissue also agrees very well with previous observations of the foramen primum. The incomplete division of the anterior mitral valve, which in this case was seen as a compression in this valve, has also been previously observed as a secondary finding in foramen primum (JAFFÉ, GELLERT, MAHAIM, ABBOTT and KAUFMAN). In one of these cases (JAFFÉ), as in our case, there was at the same time a nodular thickening on the upper side of the ventricular septum, indicating a disturbance at the juncture of the endocardial cushions.

From what has been said above it is clear that in this case the malformation was a foramen primum and that both the compression of the anterior mitral valve and the nodular thickening in the upper part of the septum must be associated with the malformation.

The conduction system was interrupted for some distance, firstly between the auricle and the undivided bundle, which was degenerated, and secondly between the bundle and the branch, which were peripherally quite normal.

The occurrence of a generally thickened endocardium in the left ventricle should be associated with the hypertrophy of the left ventricle. The accumulations of lymphocytes in the sub-epicardium and its somewhat swollen reticulum cannot be interpreted as a sign of past or present inflammatory process. Thus no inflammatory origin of the severed conduction system could be shown.

### Discussion.

Two possibilities of the formation of congenital or partial heart-block have been assumed, first, a malformation of the heart, comprising also the conduction system, second, a foetal inflammatory process which injures the system. It would therefore be of interest to investigate, in the first place, the frequency with which the congenital heart-blocks in the cases hitherto reported were associated with cardiac malformations and their nature, and, in the second place whether any inflammatory processes were present which might have been the cause or contributory cause of the lesion of the conduction system.

There is no doubt that most cases of congenital heart-block are combined with malformations of the heart. In the 44 cases reviewed by YATER, LYON and MAC NABB in 1933 clinical signs of defects in the ventricular septum were found in 30. In the 33 new cases added to Yater's list by Nielsen and the present authors evidence of patent inter-ventricular septum were found in not less than 21. Thus amongst the 77 cases of congenital heart-block known so far signs of patent interventricular septum have been considered demonstrable in 51, or 66 per cent. In a large number of these 51 cases there were also other clinical signs of malformations of the heart, such as a patent arterial duct and pulmonary stenosis or some other kind of abnormal communication between the aorta and the pulmonary artery, and the same changes were present as a rule in those cases in which there was no defect of the septum.

The clinical diagnosis of congenital heart disease can, however, be extremely difficult and negative clinical findings do not exclude the possibility of the presence of a malformation. The 11 cases that have come to necropsy are especially interesting. These cases are tabulated below.

Case	Died	Heart macroscopically	Conduction system (microscopically)	
			Conduction system	No microscopical examination
1. Moxon 1879	2 years	Pulmonary stenosis, large defect in septum		

Case	Died	Heart macroscopically	Conduction system microscopically
1. Moxon 1879	2 years	Pulmonary stenosis, large defect in upper part of ventricular septum	No microscopical examination.
2. Wilson & Grant 1926	14 months	Ventricular septum reduced to a strip at the posterior cardiac wall. Atresia of arteria pulmonaris origin. Patent ductus arteriosus	No complete interruption. Bundle of His slender and split up by ingrowing fibrous tissue
3. Perotti 1928	3 days	No septum membranaceum	No microscopical examination
4. Yater 1929	2 weeks	Complete transposition with the exception of ventricles. No septal defect. Cuspa and valves normal	Fibrous tissue from septum had severed the conduction system immediately below the atrioventricular node. Only left branch found
5. Abbott & Moffat 1930	20 hours	Transposition of the arterial trunk. Defective formation of tricuspid valve (2 valves. Cor biatriarum triloculare. No ventricular septum. Right-sided conus stenosis. Arteriovenous aneurysm in the pul. art.	No microscopical examination
6. Yater, Lyon, MacNabb 1933	2 months	Gross defect in upper part of the ventricular septum. No septum membranaceum. Cusps and valves normal	The atrioventricular node was situated above the defect and more in the centre of the auricular septum. The bundle of His severed from this node; found in the lower margin of the defect. Left branch conspicuous. Right branch difficult to follow
7. Yater, Leaman & Cornell 1934	18 hours	No auricular septum. Cor triloculare biventriculare. Reduction of the membranous portion of the complete ventricular septum. Cusps normal	Bundle of His divided by fibrous tissue from lower part of auricular muscle. Right branch missing
8. Witt 1934	2 months	Patent foramen ovale. Cusps and valves normal	No microscopical examination
	7 days	Dilatation and hypertrophy of left ventricle with thickened endocardium in left ventricle	
9. MacLellan 1935	Few days	Patent foramen ovale. Otherwise no defects	No microscopical examination
10. Wallgren & Winblad 1937	10 months	No septal defects. Cusps normal.	Bundle of His separated for a short distance from the atrioventr. node by fibrous tissue of annulus fibrosus. Left branch conspicuous. Right branch cannot be detected. No signs of inf.
11. Wallgren & Winblad 1937	3 months	Foramen primum with compr. of front mitral valve and thickened septum membranaceum. Subpericardial fibrous tissue folded into septum membranaceum. Hypertrophy of left ventricle and thickened endocardium in left ventricle	Conduction system interrupted for a long distance, partly between the auricle and the undivided bundle, which is degenerated, partly between bundle and the branch, which is quite normal peripherally.

In five of these cases defects of varying sizes were found in the ventricular septum (MOXON, WILSON and GRANT, PEROTTI, ABBOT and MOFFAT and YATER, LYON and MACNABB) and in two cases a foramen primum or some other gross defect between the auricles (YATER, LEAMAN and CORNELL and our Case II). On the other hand, in four of the cases on which a post-mortem examination was made no defect was found in the septa of the heart (YATER, WITT, MACLELLAN and our Case I). Our Case I and MacLellan's case are the only ones where the septa of the heart as well as the valves and orifices were intact. Thus it seems to be clear that defects in the upper ventricular wall or gross defects in the auricular septum are not infrequently associated with congenital block, but these malformations are not absolutely necessary for the occurrence of such a block.

MÖNCKEBERG's careful investigations of various forms of cardiac malformations, in which he paid special attention to the course of the conduction system, are of the greatest interest in this connection. As regards the condition of the conduction system in cardiac malformations, the main observations made by MÖNCKEBERG were the following: 1. On the whole the conduction system is but little affected by malformations of the heart, it is affected so seldom in fact that he considered he was able to employ the system as an aid in determining different parts of the heart in complicated cardiac malformations; 2. If there is a common ostium, as in cor biloculare, there is no muscular connection between auricle and ventricle in the posterior wall; an uninterrupted margin of fibrous tissue being produced instead at the same time as the number of valves is reduced in the common ostium; 3. A muscular connection (the »Mall connection») running in the anterior wall appears between auricle and ventricle in those cases where no fusion occurs between the trigonum fibrosum dexter and the root of the aorta. This is the case in cor biloculare and in certain transpositions where a displacement of the central fibrous body of the heart has taken place, making a fusion possible; 4. In foramen primum the atrioventricular node will be situated



inside the folded subpericardial fibrous tissue in the annulus fibrosus. Still, MÖNCKEBERG never saw any interruption of the conduction system in this malformation; 5. In all other malformations of the heart, even in defects of the ventricular septum, no abnormalities in the conduction system will be found.

Thus the anatomically examined cases as well as MÖNCKEBERG's investigations of different congenital affections of the heart show that there is no definite relation between the existence of a malformation of the walls of the heart and an anatomical interruption of the conduction system. In both the cases of congenital heart-block, examined anatomically, where there also existed at the same time a foramen primum or other gross defect of the auricular septum (YATER, LEAMAN and CORNELL and our Case II), the conduction system was found to be interrupted by the inward folding subpericardial fibrous tissue. The extent to which the origin of the malformation and the interruption of the conduction system coincide will be discussed below. Other cases that have been examined anatomically moreover show that anatomical interruptions of the conduction system may be combined with defects of the ventricular septum, but that they also arise in otherwise fully normal hearts.

The anatomical examinations, as already mentioned, produced no evidence in support of the view that inflammatory processes might be the cause of these interruptions of the conduction system. In fact it has not yet been definitely proved that foetal endocarditis or myocarditis exists. In those cases where authors have endeavoured to prove the existence of such inflammations the patho-anatomical pictures have exhibited extensive changes of a character never observed in anatomically examined cases of congenital heart-block.

In the history of the development of the heart the first rudiment of the atrioventricular node is found as early as the 8 mm. stage, i.e. already in the 5th embryonal week. It then appears as a histologically differentiable formation in the dorsal lower part of the common auricle (MALL). Later when

the annulus fibrosus is formed, separating the muscles of the auricle and the ventricle, there still remains a muscular connection in the shape of a small bundle of muscle in the posterior part of the annulus fibrosus between the atrioventricular node and the ventricular muscle. The completion of the ventricular septum takes place later than the construction of the atrioventricular node, being effected in the 7th—10th embryonal week, a fact which has been considered to explain why the conduction system has been found normal even in those cases where there existed partial defects of the ventricular septum (YATER, LEAMAN and CORNELL).<sup>1</sup> But even if the ventricular septum and the atrioventricular node develop at somewhat different periods of the embryonal development, the existence of a wall even if it is furnished with partial defects, is absolutely necessary for the normal development of the conduction system (BENNINGHOFF, MÖNCKEBERG). If the wall is missing altogether we have a common ostium for both halves of the heart and in that way an unbroken border-line of fibrous tissue between auricle and ventricle.

Thus clinical as well as anatomical observations in congenital heart-block go to show that an abnormal interruption of the muscular connecting link between auricle and ventricle can exist at the same time as defects of the ventricular septum and also in otherwise quite normal hearts. The interruption of the muscular bundle in the annulus fibrosus should be regarded as a malformation, which may obviously be independent of, but is frequently associated with a defect of the ventricular septum. Judging from the relatively few observations made so far in this field, there does not seem to exist, however, any definite relation between these two malformations.

In the anatomical examination of these cases difficulty has sometimes been experienced in detecting and following the right branch. This was so in two of YATER's cases and in our Case I. But even in normal hearts this branch is sometimes difficult to follow. In our Case I the direction of the sections was not quite favourable, which may have been one of the reasons why this branch could not be found. Hence

no definite inference should be drawn as to whether it existed or not.

In two of the cases of congenital block examined microscopically the interruption of the conduction system as associated with a gross defect in the auricular septum or with a foramen primum. In these cases the connection between the malformation and the conduction system is somewhat clearer. The development of the septum primum takes place early and at the same time as the atrioventricular node. An arrest in the development of these two may therefore be seen in a more intimate connection, a thing which has already been pointed out by MAHAIM. MÖNCKEBERG's investigations have proved, however, that such defects may be found without other changes than a certain slight displacement of the position of the node in the auricular septum and entirely without any interruption of the system. Thus there is no definite relation even here between the interruption and the malformation of the cardiac wall.

*Thus the interruption of the conduction system in congenital heart-block is found partly as an occasional part-phenomenon in a foramen primum, partly as an independent malformation of the system at the place the latter pierces the annulus fibrosus, in which cases defects in the ventricular septum frequently occur at the same time.*

In connection with cases of heart-block caused by the destruction of the conduction system by tumours, LLOYD has pointed out that such a genesis can also be conceived in congenital heart-block. ARMSTRONG and MÖNCKEBERG have also described a case of a 5 1/2 year-old boy in which a lymphangio-endothelioma in the annulus fibrosus and the ventricular septum had caused a complete heart-block, with an anatomically complete interruption of the conduction system. LLOYD has described such a case in a female aged 39 years, and PERRY and ROGERS found a similar case in a patient 26 years of age. According to MÖNCKEBERG, the starting point of the tumour is the system of lymphatic vessels situated round the atrioventricular node. LLOYD points out that MÖNCKEBERG's

case in particular should be regarded as congenital, but even in that case the heart-block did not manifest itself clinically until the patient had reached the age of a few years.

### Conclusions.

The authors describe two cases of congenital heart-block in infants, both of which have been closely studied clinically, anatomically and histologically. In one of the cases the congenital heart lesion was the expression of a familial affection, not less than 5 members of the family and near relations of the father having been proved to have had an organic heart defect, in 3 cases associated with heart-block. In both the cases described the bradycardia was observed already prenatally and the dissociation between the auricle and the ventricle objectively confirmed, in one case by direct roentgenological observation at the age of 9 months, in the other case by electrocardiographic records at the age of 2 1/2 months. The former child had no other clinical evidence of congenital heart disease, had no signs of circulatory insufficiency and died at the age of 10 months from an intercurrent affection. The other child exhibited clinical signs of cardiac malformation, had symptoms of insufficiency in the form of cyanosis on exertion and syncopal attacks and died in such an attack at the age of 3 months.

In one of the cases the cardiac septum was intact and well developed, the bundle of His interrupted for a short distance from the atrioventricular node by the fibrous tissue of the annulus fibrosus. In the other case there was a patent interventricular septum in the shape of a foramen primum and the bundle of His was found only as a degenerated remnant lying in a strand of fibrous tissue foulding into the annulus fibrosus from the subpericardial fibrous tissue, this remnant being separated from both the auricular muscle and the normally developed parts of the conduction system.

In the first case the interruption of the conduction system is to be regarded as an independent malformation within the

area of the annulus fibrosus. In the other case the interruption was a part-phenomenon in foramen primum.

Anatomical interruptions of the conduction system in congenital heart-blocks are to be interpreted rather as independent malformations, often combined with defects of the ventricular septum or gross defects of the auricular septum, and these interruptions are not to be considered necessary findings in such malformations of the cardiac septum.

### References.

A complete bibliography of cases of congenital heart-block published 1908—1934 is found in the works of YATER, LYON and McNABB and NIELSEN.

ABBOTT and MOFFATT: *Nelson Loose-Leaf Medicine*. Vol. 4, 1932, p. 207.  
Quoted by Yater, Lyon and McNabb.

ABBOTT and KAUFMANN: *Journ. of Pathol. a. Bacteriol.* Vol. 14, 1910 p. 525.

AITKEN: *Lancet*. 2, 1932, 1375.

ALDRICH: *Trans. Chicago Ped. Soc.* 1927. Quoted by Campbell and Suzman.

ANDERSEN: *Hospitalstidende*. Vol. 78, 1935, p. 505.

ARMSTRONG and MÖNCKEBERG: *Arch. f. klin. Med.* Vol. 102, 1911, p. 144.

AYLWARD: *Brit. Med. Journ.* Vol. 223, 1928, p. 943.

BLACKFORD and MCGEEHEE: *Amer. Heart Journ.* Vol. 9, 1933, p. 96.

CAMMAN: *Monatschr. f. Kinderheilk.* Vol. 66, 1936, p. 278.

CAMPBELL and SUZMAN: *Amer. Heart Journ.* Vol. 9, 1934, p. 304.

CASTELLANA: *Archivos de Cardiologia y Hematologia*. 1923. Quoted in *Paris Médical*, 1928, p. 33.

CHAMBERLAIN and ALSTEAD: *Lancet*. 1, 1931, p. 970.

DIPPEL: *Amer. Journ. Obstetrics*. Vol. 27, 1934, p. 120.

DOXIADIS: *Kinderärztliche Praxis*. Vol. 7, 1936, p. 191.

GELLERT: *Frankf. Zeitschr. f. Pathologie*. Vol. 23, 1918, p. 287.

GIANELLE: *Arch. de. Pediatria del Uruguay*, 1935, p. 513. Quoted in *Nourrisson*, 1936, p. 174.

GIRAUD, BEISSON and ASTESIANO: *Bull. Soc. Péd.* Paris, 1934, p. 555.

GRAYBIEL and WHITE: *Am. Journ. Med. Sc.* Vol. 102, 1936, p. 334.

HAYS: *Journ. of Pediatrics*. Vol. 4, 1934, p. 380.

HEUVEL, VAN DEN: *De Ziekte van Stokes-Adams en een Geval van Aangeboren Hartblok*. Groningen, 1908.

JAFFÉ: *Zeitschr. f. Anatomie u. Entwicklungsgesch.* Vol. 60, 1921, p. 1.

JONES and WHITE: *Amer. Heart Journ.* Vol. 3, 1927, p. 190.

- KINSMAN and ANDREWS: *Journ. Amer. Med. Assoc.* Vol. 104, 1935, p. 393.
- LAMPARD: *Arch. Diseases in Childhood.* Vol. 3, 1928, p. 212.
- LEVINE: *Amer. Heart Journ.* Vol. 10, 1935, p. 376.
- LLOYD: *Bull. of the Johns Hopkins Hosp.* Vol. 44, 1929, p. 149.
- MACINTOSH: *Amer. Journ. Dis. Children.* Vol. 34, 1927, p. 965.
- MACLELLAN: *Brit. Med. Journ.* 1, 1935, p. 14.
- MAHAIM: *Les Maladies du Faisceau de His-Tawara.* Masson & Cie. Paris 1931.
- MALL: *Amer. Journ. of Anatomy.* Vol. 13, 1912, p. 249.
- MEDVEI and RÖSLER: *Zeitschr. f. klin. Med.* Vol. 119, 1932, p. 527.
- MORQUIO: *Arch. de Méd. des Enfants.* Vol. 4, 1901, 467.
- MOXON: Quoted by Campbell and Suzman.
- MÖNCKEBERG: *Henke-Lubarsch Handbuch der speziellen Path.-Anatomie.* 1934. *Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh.* Vol. 18, 1915. Untersuchungen über das Atrioventrikulärbündel. Jena, 1908.
- NIELSEN: *Acta Pædiatrica.* Vol. 17, 1935, p. 554.
- PEROTTI: Quoted by Yater, Leaman and Cornell.
- PERRY and ROGERS: *Journ. of Pathol. a. Bacteriol.* Vol. 39, 1934, p. 281.
- SCHNUR: *Münch. med. Wochenschr.* 1932, p. 1943.
- SEITZ and BAUMANN: *Zeitschr. f. Kreislauforsch.* Vol. 27, 1935, p. 13.
- SMITH: *Journ. Amer. Med. Assoc.* Vol. 76, 1921, p. 17.
- TAUSSING: *Bull. of the Saint Louis Med. Soc.* 1910, p. 279. Quoted in *Paris Médical*, 1928, p. 32.
- WEITZ: *Deutsche Gesellsch. f. inn. Med. Tagung*, 1934, p. 73.
- WHITE, EUSTIS and KERR: *Amer. Journ. Dis. Childr.* Vol. 22, 1921, p. 299.
- WILKINSON: Quoted by Campbell and Suzman.
- WILSON and GRANT: Quoted by Yater, 1929.
- WITT: *Amer. Journ. Dis. Childr.* Vol. 47, 1934, p. 380.
- YATER: *Amer. Journ. Dis. Childr.* Vol. 38, 1929, p. 112.
- YATER, LYON and McNABB: *Journ. Amer. Med. Assoc.* Vol. 100, 1933, p. 1831.
- YATER, LEAMAN and CORNELL: *Journ. Amer. Med. Assoc.* Vol. 102, 1934, p. 1660.
- ZANDER: *Hygiea.* Vol. 87, 1925, p. 657.

## Findings of Cerebrospinal Fluid in Pertussis without Neurological Complications.

By

J. HENNING MAGNUSSEN.

Complications from the nervous system in connexion with whooping cough are well-known and much dreaded conditions. A study of the literature concerning these matters discloses, however, that they are comparatively rare. Yet, in a material covering 1,115 cases of pertussis, ESCHE found nervous complications in no less than 14 %, a figure somewhat higher than those usually given in the literature. GRENET and MOURRUT found such complications in 9 %, WILLEMIN-CLOG, MÉLY and JUNG in 10 %, DUBOIS, LEY and DAGNELIE in 6 % of their cases of whooping cough.

The mortality in these conditions is high. In ESCHE's material the mortality among children without neurological complications was 12 %, among those with such complications 60 %. Still higher figures exist. GRENET and MOURRUT recorded the mortality at 87 %, their material covering 22 cases with cerebral complications in connexion with whooping cough; HUSLER and SPATZ 72 %, and DUBOIS, LEY and DAGNELIE 86 %.

The complications occur preferably in the case of quite young children in their first and second year of life (BOENHEIM, KNOEFFELMACHER, ESCHE, BAYER, and others). Thus, of ESCHE's 172 complicated cases, 100 were under 9 months and only 20 over 2 years.

The character of these whooping cough complications varies considerably, and a great many attempts at their classification have been made. SEARS, for inst., suggests the following classification: 1) Convulsions and coma, 2) paralysis, cerebral or

spinal, 3) meningeal syndrome, 4) peripheral neuritis, 5) psychological alterations. ELEY classifies them: 1) convulsions, 2) epilepsy, 3) psychological disturbances, 4) spastic paralysis, 5) myelitis, 6) visual disturbances, temporary or permanent. Numerous other classifications, diverging on certain points, have also been proposed. These classifications, though justified, are of very limited value, however, since many of the groups are more or less intimately interlaced. Groups 2, 3, 4, and 6 in ELEY's classification, might, for instance, all be secondary to the first group, which was also rightly pointed out by ROGERSON.

The majority of the complications are cramps. These may occur either in the course of the pertussis or as a sequela to it. They are not associated with any certain period of the disease, but may appear even before the first coughing attack, thus already in the catarrhal stage (MIKULOWSKI, GRENET and MOURRUT, BAYER, and others). They are, however, rare at this stage.

They are most frequent in the convulsive period, and, according to ESCHÉ, they culminate in the second — third week of that stage. REICHE observed such complications in the fifth week of *stadium convulsivum*, YAMAOKA in the second — sixth week. In opposition, BOENHEIM does not think any given stage particularly exposed. He saw cramps appear in all stages of the disease.

As a rule the cramps begin in connexion with coughing paroxysms, by and by appearing independently. Only seldom do they occur from the beginning entirely independent of coughing attacks. In exceptional cases, however, they may do so — even in the sleep before any cough having occurred.

The attacks vary considerably both as regards intensity and type. Often the cramps begin in the facial region. As a rule it is not a tonic cramp but clonic spasms, seldom appearing once only but most often repeatedly. Severe general convulsions may occur and the child may become completely unconscious. An attack may last a minute only, or may keep on for a long while, defying all remedies. It may pass



without sequelae or be followed by somnolence and paralysis. Very often the convulsions are only half-sided, but may also affect the whole body. Sometimes only one limb is affected sometimes only an isolated group of muscles.

Nowadays pertussic eclampsia is in most quarters considered as a specific injury of encephalic or encephalo-meningitic nature, which, however, must not in all cases be considered the sole cause of the irritation phenomena from the nervous system appearing in the course of pertussis. Various other factors may also lead to the occurrence of similar neurological symptoms.

The concurrence of whooping cough with a reactionary readiness produced by other diseases, with a certain constitution, or complicated by another acute infectious disease, render the judgement still more difficult.

In some cases, the asphyxia occurring in connexion with the coughing paroxysms may lead to convulsions (HOLT and McINTOSH).

Already in 1904 NEURATH emphasized the great importance of the constitution, and among his 172 cases ESCHÉ had 6 children which in earlier ages had reacted to various acute infections by cramps.

Nor may we underrate the importance of spasmophilia as a cause of cramps in pertussis (HEUBNER, CZERNY, WERNSTEDT, BLÜHDORN, FINKELSTEIN, POWERS, IBRAHIM, LESNÉ, ESCHÉ, and others). A latent spasmophilia may become manifest in connexion with a pertussis infection, as it may do also in connexion with any other acute infection.

Finally we must take into consideration hereditary and congenital factors. The eclamptic attack may be the expression of a real epilepsy, existing already previous to the manifestation of pertussis but aggravated by that infection (KNOEPFELMACHER, HOLT and McINTOSH, and others).

Cerebral deformations are also a factor of a certain importance. In ESCHÉ's material the only elder child presenting cramps in connexion with pertussis, was a 7-year old with such deformations.

A special disposition for cerebral complications may also be produced by concurrent diseases, digestive disturbances (ESCHE), lues (MIKULOWSKI).

Whereas formerly haemorrhages were considered the most common causes of the whooping cough cramps (WIESINGER, SCHREIBER, HOCKENJOS, and others), one is now of the opinion that haemorrhages alone can probably but seldom be made aetiologically responsible for the pertussic eclampsias. Such haemorrhages have been discussed in particular in connexion with the prognostically favourable amaurosis occasionally occurring in pertussis (SCHMITT, HAESSLER, LITVAK, CURRADO, and others). Also a *pachymeningosis haemorrhagica interna* may appear in conjunction with whooping cough (OSTERTAG, BESSAU).

During latter years the changes in the brain and its membranes have claimed steadily increasing interest.

In 1904 NEURATH described a »meningitis simplex» as a cause of nervous disturbances in pertussis. In most post-mortem cases he found hyperaemia, oedema, and accumulations of circular cells in the adventitial and meningeal spaces, while in the cerebral parenchyma he could demonstrate but insignificant departures from the normal. In the clinic he observed vomiting, general irritability, and meningismus with gradual transitions to serous meningitis. His bacteriological examinations gave negative results, and he drew the conclusion that the pertussic eclampsia is not of a bacterial but of a toxic nature. He considered that not only the pertussic eclampsia but also its sequelae, such as paralysis, blindness, psychical disorders, etc., depend upon injuries to the sub-pial brain substance caused by the meningitis. GOTTLIEB and MOELLER share this opinion to a certain extent, and NEURATH's findings are further confirmed by SAWADA, ARNHEIM, BLÜHDORN, HADA, REICHE, OSTERTAG, HOFFMAN, and BOENHEIM.

HUSLER and SPATZ claim these changes in the meninges to be so insignificant that they doubt it being correct to call them meningitis. Contrary to NEURATH, HUSLER and SPATZ think the findings in question insufficient as a sole basis for

the majority of the whooping cough complications in children of lower ages. The picture of the pertussic eclampsia is far less a meningeal than a cerebral one. It greatly resembles certain cases of post-infectious encephalitis, and, in two cases very thoroughly investigated by HUSLER and SPATZ, they found histological changes in the brain in the shape of necrobiotic lesions in certain predilectory places. These changes they consider to be caused by a toxin. They are irreversible and on recovery they are the cause of lasting conditions.

SPIELMEYER was able to confirm the findings of HUSLER and SPATZ. He considers them, however, to be the outcome of local functional circulatory disturbances, and places the whooping cough cramps in line with eclampsias and epilepsies, thus not considering them as post- or para-infectious conditions. The cause of the cramp in the various cramp-diseases is different. In whooping cough, according to SPIELMEYER, it is a toxin injury. The mechanism producing the spasm is not quite clear. On the whole, these cerebral changes are by no means characteristic of pertussis, but are to be found also in various other severe infectious diseases.

YAMAOKA and ESCHÉ confirm the findings of HUSLER and SPATZ, and both these authors, as well as NEUBÜRGER, SINGER and UCHIMURA, agree in the SPIELMEYER theory of local functional circulatory disturbances.

In one case of whooping cough without cramp YAMAOKA found no histological changes worth mentioning, and similar results were arrived at by GRENET and MOURRUT upon examining the brains of 15 similar cases.

Experiments have also been made in animals to try to get a clearer view of the whooping cough complications. ARNHEIM and later FONTAYNE and DAGUÉLLE have made thorough experiments. The two latter authors made intracerebral injections of endotoxins from Bordet-Gengou's bacillus. These resulted in the animals showing cramps and paralysis. Pathologic anatomically there was a strong reaction from the meninges, in the shape of perivascular cellular in-

filtrations and changes in the neighbourhood of the *crura cerebri* and the nuclei on the base of the brain.

There is but little complete data in the literature concerning the cerebrospinal fluid in cases of pertussis. In many cases it is pointed out that in whooping cough eclampsias the fluid pressure is increased and there is an increase in albumin and cells (BERTOLOTTI, REICHE, KNOEFFELMACHER, KLOTZ, and others). REICHE has examined 32 cases of whooping cough cramps, and in the majority of cases found a more or less pronounced cell increase, and in some cases rather considerable increases in pressure in the liquor, generally clear and always sterile. In one of these cases the increase in pressure remained long after the cell increase had completely disappeared. REICHE is inclined to consider this to prove the existence of real pertussic meningitis. He leaves it to later researches to ascertain how great is the percentage of cases in which such meningitis causes cramps. Also from other centres do we find mentioned solitary cases of meningitis of a similar type. Among his 172 cases of whooping cough complications from the nervous system, ESCHÉ found three cases of serous meningitis (pos. albumin-reactions, cell increases, clear and sterile fluid).

HASSMANN advises of one case of acute aseptic meningitis in a whooping cough child, who soon recovered, and HOLT and McINTOSH mention a similar case.

An acute toxic hydrocephalus is also attributed importance in causing the cramps. In these cases a spontaneous improvement follows the drawing of the liquor under high pressure (STICKER).

From other centres (LESNÉ and others) it is maintained that the cerebrospinal fluid in whooping cough eclampsia shows normal conditions.

The reports concerning liquor examinations in whooping cough patients without nervous complications are very few in number. In a survey of the cerebrospinal fluid conditions in the years of childhood, LEVINSON states that in pertussis without complications the quantity of fluid is increased and

the fluid pressure enhanced, no other changes being at hand. It is the not infrequent encephalitis that creates the pathological conditions as regards albumin and the number of the cells. The survey gives no information as to investigations of his own or of other writers to support the above statement.

Not until in 1935 did a paper appear on the findings of cerebrospinal fluid in children with whooping cough without neurological complications. At that time BAYER published a report on investigations concerning *liquor cerebrospinalis*, the material encompassing no less than 102 cases of whooping cough without any visible cerebral complications. He showed in his material that there existed a very great number of cases with liquor disorders, expressed by increased pressure and amount of cells, and pathological albumin reactions. Either but one of these symptoms appeared separately, or two, or all three, were combined. BAYER considers, that the results obtained in a general way indicate the presence of pathological processes in the meninges in the course of pertussis. The findings (the increased amount of cells) may in his opinion be as considerable as those previously described only in cases of pertussis with complications from the central nervous system. The tabulated lists of the cases in this work also include such high cell counts as 270, 119, 99, 84, and 77 cells per 3 cub.-mm. of fluid, to mention but a few of the highest values.

The work was published from DEGKWITZ' clinic, and criticizing the work, the latter emphasized the fact that the material was not pure. In his work BAYER states that in pure cases of whooping cough without nervous complications, 50 % of the cases displayed a pathologic increase in the number of cells (more than 10 cells per 3 cub.-mm.), and 18 % presented undeniably positive Nonne's or Pandy's reaction. In his revision of the material, DEGKWITZ states that in whooping cough without complications a slight increase in the number of cells occurs in but 11 % of the pure cases, and a positive Pandy reaction in only one of 78 children.

The above summary of the whooping cough complications from the nervous system demonstrates that in certain cases of pertussis we may anticipate the appearance of encephalitis, and further, that in these as well as in encephalitis in general we must take into consideration liquor changes as expressed by an increase in the amount of cells and an increase in albumin. When considering such a pathological finding of cerebrospinal fluid certain difficulties are encountered. And the reason is that the primary condition is lacking in order correctly to judge the situation, the condition being a sufficiency of liquor examinations in cases of pertussis without complications.

To throw some light on this question I have made liquor examinations in a number of cases, in connexion with other investigations concerning the clinic of pertussis. This matter gained still more interest and importance when I was given the opportunity to study a nosocomial epidemic of acute aseptic meningeal conditions, arising at a whooping cough department.

The material for these investigations has been obtained mainly from the Stockholm Epidemic Hospital, some of the cases from the pediatric clinic of the Caroline Medico-Surgical Institute at the Norrtull Hospital.

All the cases included in the material have been continually examined with a view to complications from the nervous system. During no stage of the disease did any of the cases examined present any signs of such complications. All the cases recovered.

33 cases of pertussis have been examined in a stage without complications, 15 at the time of complications of various kinds. As will be seen from tables 1 and 2, a total of 57 fluid examinations have been carried out, 41 in an uncomplicated stage, 16 with complications present.

Of the children examined in an uncomplicated stage, 7 were less than one year old, 8 between 1 and 2 years, 13 between 2 and 6 years, and 5 more than 6 years old. Of those examined with complications, 4 children were less than

2 years, 8 between 2 and 5 years, and 3 more than 6 years old. The majority (31) of the punctures made in an uncomplicated stage are in the 3rd—7th week of the disease. The punctures made when complications were present are fairly evenly distributed between the 3rd and 10th week of the disease. The cases included in the material must mostly be considered as rather severe or severe cases of whooping cough.

To obtain as good a picture as possible of the situation at the times when the individual cases were examined, routine examinations have been carried out with short intervals, i. e. sedimentation reaction, blood picture, cough plates, and lung roentgen. Cough plates, sedimentation reaction, and blood picture were taken every third day in the majority of the cases treated at the Epidemic Hospital, lung roentgen, as a rule, every tenth day. Registrations of whoops and vomiting were made as usual, also tuberculin-testing of the patients. No vaccin treatments.

It would be advantageous to have an uncomplicated material consisting solely of whooping cough cases with practically normal temperature and normal or but slightly increased sedimentation reaction. However, it would seem very difficult indeed to obtain hospital material meeting these requirements. Experience tells us that these quite pure pertussis cases are non too common, and in addition they are generally not sufficiently severe for the patient to require hospital treatment, the case thus being treated at home.

The cases reported in Table 1 were lumbar punctured at a stage of the pertussis when no pathological symptoms but the signs of whooping cough could be found in a clinic examination of the patient immediately prior to the puncture being made. The temperature was generally normal at the time of the examination, occasionally subfebrile. The sedimentation reaction was normal in solitary cases, but usually slightly or reasonably increased. The general condition of the patients at the time of the examination was good in all cases, also during the days prior and subsequent to the examination.

Table 1.  
Findings of cerebrospinal fluid in pertussis in an uncomplicated stage.

Case	Age	Week of disease	Appearance of fluid	Pressure Cm H <sub>2</sub> O	Cell count	Polynuclear	Mononuclear	Liquor sugar	Blood sugar	Index Ls/Bs	Albumin reaction, Nonne	Culture of fluid on nutritive bouillon, ascites agar, and potato- blood-agar plates acc. to Bordet- Gengou
1	3 1/2 yrs	6th	Clear, colour- less	13	5/1.8	0	5	62	—	—	Negative	No growth
2	2 yrs 10 mths	6th	"	—	0	—	—	65	—	—	"	"
3	1 " 11 "	6th	"	12	1/1.8	0	1	65	101	0.64	"	"
4	10 mths	4th	"	9	1/1.8	0	1	95	105	0.90	"	"
		8th	"	12	3/1.8	0	3	72	112	0.64	"	"
5	1 yr	7th	"	12	3/1.8	0	3	79	180	0.44	"	"
6	4 yrs 3 mths	3rd	"	—	0	—	—	55	96	0.57	"	"
7	4 " 8 "	4th	"	12	0	—	—	79	127	0.62	"	"
8	6 " 11 "	7th	"	14	0	—	—	64	107	0.60	"	"
		11th	"	—	0	—	—	78	96	0.81	"	"
9	7 " 2 "	3rd	"	10	1/1.8	0	1	66	120	0.46	"	"
10	8 mths	4th	"	15	2/1.8	0	2	64	86	0.74	"	"
11	2 1/2 mths	5th	"	—	1/1.8	0	1	60	97	0.82	"	"
12	4 yrs 3 mths	9th	"	—	0	—	—	51	100	0.51	"	"
13	5 " 3 "	?	"	11	2/1.8	0	2	71	110	0.65	"	"
14	5 " 5 "	2nd	"	13	3/1.8	0	3	74	113	0.65	"	"



13	5	3	2nd	13	3	1.8	0	3	74	113	0.65
15	2 yrs	5 mths	5th	12	1/1.8	1	0	68	118	0.39	"
16	10 1/2 mths	3rd	3rd	—	1/1.8	0	1	74	124	0.60	"
17	2 yrs	9 mths	6th	10	2/1.8	1	1	60	97	0.82	"
			8th	—	3/1.8	0	3	62	96	0.65	"
18	7	3	9th	10	0	—	—	52	118	0.44	"
			12th	10	5/1.8	0	5	63	101	0.62	"
19	2	11	3rd	6	4/1.8	0	4	59	86	0.69	"
20	1 yr	2	3rd	—	1/1.8	0	1	57	80	0.71	"
			7th	—	0	—	—	31	95	0.38	"
21	7 yrs	2	6th	11	0	—	—	73	112	0.65	"
22	6	3	4th	15	6/1.8	0	6	66	114	0.58	"
23	1 yr	7	6th	( $<10$ )	0	—	—	66	101	0.65	"
24	1	2	3rd	—	1/1.8	—	1	61	104	0.59	"
			5th	—	0	—	—	64	114	0.56	"
25	10 mths	5th	5th	14	0	—	—	68	126	0.54	"
26	2 yrs	11 mths	5th	11	0	—	—	66	87	0.76	"
27	1 yr	3	3rd	9	1/1.8	0	1	50	91	0.55	"
			7th	14	0	—	—	41	82	0.50	"
			9th	10	2/1.8	0	2	60	103	0.58	"
28	2 yrs	2	4th	—	0	—	—	73	102	0.72	"
29	5 mths	4th	4th	13	0	—	—	61	—	—	"
30	7	6th	6th	16	2/1.8	0	2	40	92	0.43	"
31	1 yr	2 mths	6th	( $<12$ )	1/1.8	0	1	60	102	0.59	"
32	1	8	3rd	( $<14$ )	2/1.8	0	2	69	107	0.64	"
33	5 yrs	7	1st	9.5	1/1.8	0	1	50	91	0.55	"

Table

## Findings of cerebrospinal fluid in pertussis with

Case	Age	Week of disease	Appearance of liquor	Pressure Cm H <sub>2</sub> O	Cell count	Polynuclear	Mononuclear	Liquor sugar	Blood sugar
1	2 yrs 9 mths	3rd	Clear, colour less	12	1/1.8	0	1	43	90
2	2 " 1 "	4th	"	15	0	—	—	65	86
		7th	"	—	1/1.8	0	1	51	93
3	5 mths	8th	"	—	7/1.8	1	6	61	90
4	7 yrs 3 mths	9th	"	(<10)	3/1.8	0	3	64	110
5	4 " 3 "	10th	"	(<10)	3/1.8	0	3	56	131
6	7 "	3rd	"	10	0	—	—	81	149
7	3 " 10 mths	"	"	11	0	—	—	—	—
8	1 " 3 "	?	"	—	1/1.8	0	1	—	—
9	4 " 10 "	4th	"	12	1/1.8	0	1	—	—
10	4 " 11 "	4th	"	11	9/1.8	0	9	—	—
11	6 "	6th	"	10	0	—	—	57	113
12	1 " 6 "	9th	"	12	0	—	—	64	102
13	1 " 3 "	5th	"	11	1/1.8	0	1	37	95
14	3 "	7th	"	—	2/1.8	0	2	49	106
15	4 "	8th	"	9	3/1.8	0	3	62	100

The cases in Table 2 were all punctured during a very febrile stage of a clinically evident complication. The general condition in all these cases was greatly influenced at the time of the examination.

The material is not very comprehensive. But due regard being paid to the uniformity of the results obtained, it may, however, be considered sufficient to answer the question: Are there present any fluid changes in whooping cough without neurological complications?

2.

complications of non-neurological character.

Index Ls/BS	Albumin reaction Nonne	Culture of fluid on nutritive bouil- lon, ascites agar, potato-blood-agar according to Bordet- Gengou	Complications
0.48	Negative	No growth	Difteria nasi, Otit. med. supp.
0.76	"	" "	Otit. med. supp.
0.55	"	" "	
0.68	"	" "	Otit. med. supp., Pleurit. sicc.
0.58	"	" "	Bronchitis ac.
0.43	"	" "	" "
0.54	"	" "	Tbc pulm.
—	"	" "	" "
—	"	" "	" "
—	"	" "	" "
—	Slightly pos.	" "	Laryngit ac., Otit. med. supp. Paratyfus B.
0.50	Negative	" "	Bronchopneumoniae.
0.63	"	" "	Bronchitis capillaris.
0.39	"	" "	" "
0.46	"	" "	Bronchopneumoniae.
0.62	"	" "	"

As far as the method is concerned the following may be said.

The lumbar punctures were made in the common manner according to the ordinary method. For the lowest ages, however, the puncture was made one interstitium higher up than common in adults. In all cases when there was reason to believe that whoops might occur in connection with the puncture, or when there was cause to presume that it would be difficult to keep the patient quite calm during the operation, a large dose of chloral hydrate was given in advance.

The pressure was measured in side position, and in the tables the pressure values are given in those cases only when the patient was completely calm, and when no whoops occurred during the time just prior to the puncture being made or in connexion therewith.

The appearance of the cerebrospinal fluid was studied in connexion with the puncture.

The cell counts were made immediately in connexion with the punctures according to the common method. Each time the number of cells was counted in the whole Bürker-chamber.

The albumin reactions carried out were Pandey's and Nonne's. The Pandey reaction was in the majority of cases carried out with  $\frac{1}{2}$  c. c. of liquor and not with the amount commonly used, 1 drop. The positive reactions in some cases obtained with this method are to be considered equal to negative ones when using the common method, which I have been able to check by making a large number of comparisons. However, for this reason the results have not been stated in the tables. The Nonne reaction has been carried out with due observance of all the rules for that reaction.

Blood samples for the sugar determinations have been taken immediately after the lumbar punctures. It has been determined, as has the fluid sugar, according to the Hagedorn-Jensen method.

The cultures with fluid in connexion with the punctures, have been made in such a manner that, the needle being burnt, the lumbar fluid was allowed to run straight down into the respective substrates, which were then immediately placed in the thermostat.

The substrates used were:

- 1) Ordinary nutritive bouillon (1000 c. c. of meat-water with 1 % peptone and  $\frac{1}{2}$  % common salt and neutralized with a normal solution of sodium hydroxide).
- 2) Ascites-agar ( $\frac{2}{3}$  ordinary neutral nutritive agar +  $\frac{1}{3}$  ascites).
- 3) Potato-blood-agar according to Bordet-Gengou.

The results of the fluid examinations in cases of uncomplicated whooping cough are given in Table 1. Merely a rapid glance at the table gives a definite impression of there being uniformity between the various cases.

The lumbar fluid was in all cases clear and colourless, as is found in healthy children.

The liquor pressure shows comparatively considerable variations. The highest pressure measured is 16 cm., the lowest 6 cm., and the average for all the values obtained 11.7 cm. H<sub>2</sub>O. It should be kept in mind, however, that a large number of the cases refer to children in ages when experience has taught us to attach but limited value to pressure measurements. But it would appear reasonable to say that the pressure conditions in the present material do not definitely differ from those found in healthy individuals at the same ages, and the same method being made use of.

In the table, the cell count is expressed in the number of cells per 1.8 cub.-mm. of liquor (a whole Bürker chamber). The highest amount of cells in that volume is 6, the lowest 0, and the average 1.34 (0.74 per 1 cub.-mm.). Considering previous investigations, this cell count is very low and the variation surprisingly small. The results obtained would not seem to differ from those obtained with healthy children at the same ages. Generally it is stated that no cells or solitary ones are found. For infants and elder children, LEVINSON states the number of cells per cub.-mm. to be 1—6, the investigation having been carried out with material without any organic pathological symptoms whatever from the nervous system.

If the 0-values in the table are considered as mathematically fixed figures, quantities one unit less than + 1, and if they are included when counting the average and the dispersion for the numerical series stated, the number of cells per 1.8 cub.-mm. of fluid will be  $1.34 \pm 1.56$ . One would appear entitled to say that this number of cells falls within the physiological boundaries.

The majority of the cells consist of mononuclears, there being one polynuclear cell in either of but two cases. This, too, is in conformity with the conditions existing in healthy individuals.

The lowest liquor sugar value obtained is 31 mgm. %, the highest 95 mgm. % and the average for all the determinations 63.0 mgm. %. These values must be considered to

lie within the physiological boundaries. In a comparative table, prepared on the basis of the data found in the literature up to 1928, LEVINSON records a sugar-content in normal cerebrospinal fluid amounting to 69.0 mgm. % with a variation of 45.0—95.0 mgm. %.

The lowest blood sugar value obtained in connexion with the lumbar punctures was 80 mgm. %, the highest 180, and the average for all the determinations 105.1 mgm. %. The comparatively high blood sugar values occurring in certain cases are explained by the fact that the punctures in solitary cases had to be carried out shortly after a meal.

The relation between liquor sugar and blood sugar (Index LS/BS) is 0.60. The liquor sugar is thus 60 % of the blood sugar, a figure falling within physiological boundaries.

The albumin reactions were negative in all cases. Thus normal conditions exist also in that respect.

As will be seen from Table 1, the bacteriological cultures from cerebrospinal fluid on bouillon, ascitesagar, and potato-blood-agar according to Bordet-Gengou, in all cases gave negative results in the material consisting of whooping cough children without complications.

The results of the liquor investigations in cases of pertussis with complications of a non-neurological character are listed in Table 2, which demonstrates the following facts.

The fluid was clear and colourless in all the cases. The highest pressure measured was 15 cm., the lowest 9 cm., and the average of all 11.3 cm.  $H_2O$ . The amount of cells was maximum 9, minimum 0, and the average, calculated similar to the case in table 1, was  $2.00 \pm 2.60$  cells per 1.8 cub.-mm. The majority of the cells were mononuclear. Only in one case was there one polynuclear cell. The highest liquor sugar value was 81 mgm. %, the lowest 37, the average 57.5 mgm. %. The highest blood sugar value was 149, the lowest 86, and the average 105.4 mgm. %. The relation liquor sugar: blood sugar (Index LS/BS) = 0.55. As far as the albumin reactions are concerned there was one case with an undeniably positive Pandy reaction and a slight positive Nonne reaction. This was the case

Table 3.

Summary of the findings of cerebrospinal fluid in the material examined.

		Group I Uncom- plicated per- tussis	Group II Pertussis with complications of a non-neuro- logical character	Groups I and II
Appearance of fluid		Clear, Colour- less	Clear, Colour- less	Clear, Colour- less
Pressure cm. H <sub>2</sub> O	Min.	6	9	6
	Max.	16	15	16
	Average	11.7	11.3	11.5
Number of cells per 1.8 cub.- mm.	Min.	0	0	0
	Max.	6	9	9
	Average	1.34 $\pm$ 1.56	2.00 $\pm$ 2.60	1.53 $\pm$ 1.89
Liquor sugar mgm. per cent	Min.	31	37	31
	Max.	95	81	95
	Average	63.0	57.5	60.3
Blood sugar mgm. per cent	Min.	80	86	80
	Max.	180	149	180
	Average	105.1	105.4	105.3
Relation, liquor (Index Ls/Bs) sugar blood sugar		0.60	0.55	0.58
Albumin reactions		Negative	Negative, (ex- cepting one child punctured when in a very poor condition with- an infection of paratyphoid fev- er-B)	Negative
Bacteriological cultures from cerebrospinal fluid		No growth	No growth	No growth

of a child that was punctured when there was complication with paratyphoid fever B in a very poor condition. All the other cases had negative albumin reactions, and the bacteriological cultures from liquor on the previously mentioned substrates in all cases gave negative results.

It would appear from the above account of the findings of cerebrospinal fluid in uncomplicated pertussis and in pertussis with complications of a non-neurological character that the conditions in the two groups do not definitely differ from each other.

The fluid is clear and colourless in both the groups, and the pressures measured are at approximately the same level. The number of cells in the complicated group is certainly somewhat higher than in the uncomplicated group, but the difference between the two ( $0.66 \pm 2.96$ ) is so inconsiderable that from a statistical point of view one is fully entitled to say that there is good agreement between the two groups in this important respect. The albumin reactions were negative throughout, not including the paratyphoid fever case when the child was punctured in a poor condition. The cultures from cerebrospinal fluid were negative in all the children, uncomplicated and complicated alike.

In Table 3 I have given the results firstly for the two groups separately and secondly for the whole material combined. This survey shows that the findings of cerebrospinal fluid in this material in no respect definitely differ from the conditions in healthy individuals at the same age.

### Summary.

Examinations of cerebrospinal fluid have been carried out in whooping cough children at various ages, in an uncomplicated stage (33 cases, 41 punctures) and in stages with complications of various kinds of a non-neurological character (15 cases, 16 punctures). The examinations demonstrate that there is no definite difference in the fluid (appearance, pressure, cell count, sugar content, albumin reactions, and bac-



teriological cultures) between the uncomplicated and the complicated group. The results are also in comparatively good agreement with those found when examining the cerebrospinal fluid from healthy individuals at the same ages.

### Literature.

- ARNHEIM: Arch. Kinderheilk. 50, 1909.  
BAYER: Klin. Wschr. 1935, II, 1032, 1581.  
BERTOLOTTI: Gazz. med. ital. 56, 1905.  
BLÜHDORN: Zeitschr. Kinderheilk. 26, 1912.  
BOENHEIM: Erg. inn. Med. 28, 1925.  
CURRADO: Pediatr. prat. 6, 1929.  
CZERNY: Lehrbuch Kinderheilk. Quoted by ESCHÉ.  
DEGKWITZ: Klin. Wschr. 1935, II.  
DUBOIS, LEY et DAGNELIE: Quoted by GRENÉ et MOURRUT.  
ELEY: New Engl. Journ. of Med. 1930. Quoted by ROGERSON.  
ESCHÉ: Monatsschr. Kinderheilk. 61, 1935.  
FINKELSTEIN: Lehrb. Säuglingskrankh. 1921.  
FONTEYNE et DAGUËLLE: C. r. Soc. Biol. Paris. 110. 1932.  
GOTTLIEB und MOELLER: Jahrb. Kinderheilk. 100, 1923.  
GRENÉ et MOURRUT: Bull. Soc. Ped. Paris. 31, 1923. Arch. Med. Enf. 36, 1933.  
HADA: Virch. Arch. 214, 1913.  
HAESSLER: Jahrb. Kinderheilk. 64, 1926. Monatsschr. Kinderheilk. 53, 1932.  
HASSMANN: Zeitschr. Kinderheilk. 53, 1932.  
HEUBNER: Lehrb. Kinderheilk. 1906.  
HOCKENJOS: Jahrb. Kinderheilk. 51, 1900.  
HOFFMANN: Schweiz. med. Wschr. 52, 1922.  
HOLT and McINTOSH: Holt's Diseases Inf. and Childh. Appleton-Century, 1933.  
HUSLER und SPATZ: Zeitschr. Kinderheilk. 38, 1924.  
IBRAHIM: Pfaundler-Schlossmann, Handbuch Kinderheilk. IV, 1931.  
KLOTZ: Bergmann-Staehelin, Handb. inn. Med. Berlin. 1934.  
KNOEPFELMACHER: Pfaundler-Schlossmann. Handb. Kinderheilk. 11, 1931.  
LESNÉ: Bull. Soc. Ped. Paris, 31, 1933.  
LEVINSON: Am. Journ. Dis. Childr. 36, 1928.  
LITVAK: Am. Journ. Dis. Childr. 36, 1928.  
MIKULOWSKI: Jahrb. Kinderheilk. 124, 1928 and 135, 1932.

- NEURATH: Die nervösen Komplikationen und Nachkrankheiten des Keuch-  
hustens. Deuticke, 1904.  
—: Med. Klin. 1914.  
NEUBÜRGER: Klin. Wschr. 1925, I.  
OSTERTAG: Virchows Arch. 255, 1920.  
POWERS: Am. Journ. Dis. Childr. 30, 1925.  
REICHE: Zeitschr. Kinderheilk. 25, 1920.  
ROGERSON: Guy's Hosp. Reports, 84, 1934.  
SAWADA: Virchows Arch. 166, 1901.  
SCHMITT: Klin. Wschr. 1923, II.  
SCHREIBER: Arch. Kinderheilk. 26, 1899.  
SEARS: Brit. Journ. Dis. Childr. 26, 1929.  
SINGER: Klin. Wschr. 1927, I.  
SPIELMEYER: Monatsschr. Kinderheilk. 44, 1929.  
STICKER: Quoted by ESCHÉ.  
UCHIMURA: Zeitschr. Neurol. 112, 1928.  
WERNSTEDT: Monatsschr. Kinderheilk. 1, 1910.  
WIESINGER: Diss. Göttingen 1898. Quoted by SCHREIBER.  
WILLEMING-CLOG, MÉLY et JUNG: Quoted by GRENÉ-MOUREUT.  
YAMAOKA: Zeitschr. Kinderheilk. 47, 1929, 51, 1931 and 52, 1932.
-

## **Dysadaptation in Children.**

By

**KIRSTEN UTHEIM TOVERUD, M. D.**  
Oslo.

The great importance of the nutrition of the child as to resistance to disease and as to physical and mental development during growth is a well known fact.

Until recently we have judged the nutritional condition of a child by measuring height and weight. This gives an idea of the general development of the body but gives no information as to the qualitative composition of the tissue of the organism.

During the last years clinical tests have developed as an attempt to inform us of the vitamin content of the body as far as A and C are concerned. Everybody interested in nutrition will gratefully accept such methods and try them out as they may be of great value in stating the actual need of these factors, if reliable. By such methods we arrive at figures to work with. The cooperation of the individual in all healthwork is much better obtained in this way as the advance of improvement may be followed with increased intake of that particular food-factor he may be lacking.

Lowered capacity of the eye for adaptation to various illuminations have both experimentally and clinically been found to be an expression of a deficiency of vitamin A in the organism as the regeneration of visual purple after bleaching by light is considerably slower on a vitamin A free diet than on a normal diet. »Hemeralopia» poor sight in the dark and »nyctalopia» poor sight in day-light are conditions due to the same cause: lowered adaptation power of the eye and may

therefore be designated with the same word dysadaptation, used in this paper.

During the last 15—20 years the adaptation power of the eye has been measured in various ways in several countries and the investigations have demonstrated often marked deficiency of vitamin A both in children and adults.

The literature will not be dealt with in this paper as it recently is thoroughly reported by HELGA FRANDSEN (1) in her monograph on this subject which is referred to.

Here will just be mentioned some of the last investigations. One of PH. JEANS (2) from Iowa U. S. A. as this seems to be one of the first large series on children. Using an electrically illuminated Birch-Hirschfeld photometer the sensitivity to light following partial dark adaptation was measured in a group of 213 hospital children, 45 of whom showed a subnormal dark vision. 27 of the 45 children with subnormal values were kept under observation and given a good diet including cod liver oil. They all regained their normal adaptation after an average time of 12 days.

In a later investigation of 1936, JEANS (3) among 404 children in the age from 6—15 years found a deficiency present in 56 % of urban children from Iowa City, 79 % of whom were from poor homes. In the children from villages the deficiency was present in 53 % and in children from rural districts a deficiency just in 26 % was found. In most of the cases the deficiency improved after treatment with vitamin A and carotene.

HELGA FRANDSEN (1) in her investigations on children and adult from 1935 made use of the apparatus constructed by Edmund in collaboration with Ulrik Møller where the patient is asked to read a series of letters of different grey intensity on a well illuminated plate through Tscherning photometric glasses. The power of distinction is given by the faintest letter read. The so-called »short test» required 4 min. adaptation with use of Tscherning glass no. 4. The prolonged test  $1\frac{1}{2}$  hour adaptation. Of 30 boarding school pupils 19—22 years of age 16 showed a lowered distinction power combined

with complain of tiredness. In most of these pupils the adaptation improved after treatment with decamin, spinatin and calcium-phosphate.

EDMUND(4) has recently (1936) published a series of investigations: on 50 pregnant women admitted to the medical word of Sundby Hospital for complications during pregnancy. Of these 24 (48 %) showed dysadaptation. That is: they read letters below 1,10. All these patients were restored to normal values by treatment with vitamin A mostly as injections. In 2 of the patients with normal dark vision the power of distinction was raised from the lower to the upper part of the normal zone by means of injections of vitamin A.

In a group of 27 selected cases, the majority of whom had recently gone through childbirth or abortion or were suffering from protracted liver disease or cancer, 37 % showed dysadaptation.

Finally a group of 39 nurses were examined with the results that all were within the limits of normal value. 67 % of them however presented values at the lower limit of the normal zone suggesting a deficiency of vitamin in their diet.

It is thus by different investigators found that dysadaptation is a very common finding in different classes of people in health and disease, so common that the question has been raised whether or not this finding actually is to be considered as a pathological one. This must evidently however be the case as previous investigators have found that the distinction power changes according to the general health and well beeing of the individual and particulary according to the sufficiency of the diet.

Of great importance for comparison of the results of different investigators is the question where the limit of normal value are to be placed. EDMUND in his examination has established the value of normal dark vision at brightness 4,0 to be 1,25—1,50.

It is however found that the letters of different tables varies from one table to the other and the variation in the grey intensity may in som plates be rather marked.

EDMUND has described a method of standardization based on visual judgment of the grey intensity of the different letters compared with the shadow of a rod produced by two lights on a screen. In cooperation with dr. HØRVEN<sup>1</sup> standardization according to this method was tried, however, with negative results.

Recently a new method of standardization is described of BUCH ANDERSEN and VRAA JENSEN(5) based on a photo-electric cell which transforms light energy in electric energy and the produced electricity is registrated on a galvanometer. This standardization is now performed at the biophysical Institute of the University of Copenhagen, and the types used in the investigations reported below are standardized there according to this new method with the results as follows:

0,75	measured to be	0,55
1,00	»	0,73
1,25	»	1,03
1,50	»	1,26
1,75	»	ca. 1,40
2,00	»	1,80

### Own Investigations.

According to our knowledge of nutrition the growing organism has a higher need of the different foodfactors than the outgrown one. It is naturally of the greatest importance to examine the distinction power of children under various conditions.

As reported above JEANS found a deficiency in more than half of the children examined by him in Iowa city.

As a systematic healthwork now is going to be started in Norway in pregnancy, infancy, preschoolage at healthstations throughout the country to support the welfare work in schools, previously started, we are interested to know the nutritional

<sup>1</sup> For his kindness in trying out this method with me I hereby extend my best thank to him.

condition of children in various parts of the country as far as the different food factors are concerned.

A group of about 399 children 6—12 years of age was therefore examined at 2 different schools situated just outside the city of Oslo. (201 pupils at one and 198 at the other school.) At one school, in this article called East-end school, the parents are mostly industrial workers, the economical condition in the homes is poor, and the food quite insufficient, particularly as vegetables and butter are concerned. At the other school, called West-end school, the economical condition of the parents is considerable better and the nutrition of the children on a higher standard, specially as to fruit, vegetables and butter.

We preferred to choose these two schools in order to look into the distinction power under so various nutritional conditions of the children as possible.

The children were examined 3 times during 1 year. The first time in the middle of November 1935, the second time at the end of March 1936 and the third time at the end of August 1936. At the last two examinations some of the pupils previously examined were absent from school. At the March-examination thus 381 children were tested and at August just 323 because two of the grades had moved over to various other schools.

These 3 times of the year are usually combined with the greatest variety in the general health and well-being of the child in this part of our country. During the months of October and November the weather is often rainy with little sun and cloudy skies. The children have then been constantly at school for  $2\frac{1}{2}$ —3 months. The end of March represents the end of  $2\frac{1}{2}$  month's school period after Christmas. The children were examined just before they got their Easter vacation which that year started in the beginning of April. The end of August on the other hand represents the first schooldays after 2 months summervacation. The summer of 1936 has to be considered as an average good summer with quite much sun and clear skies.

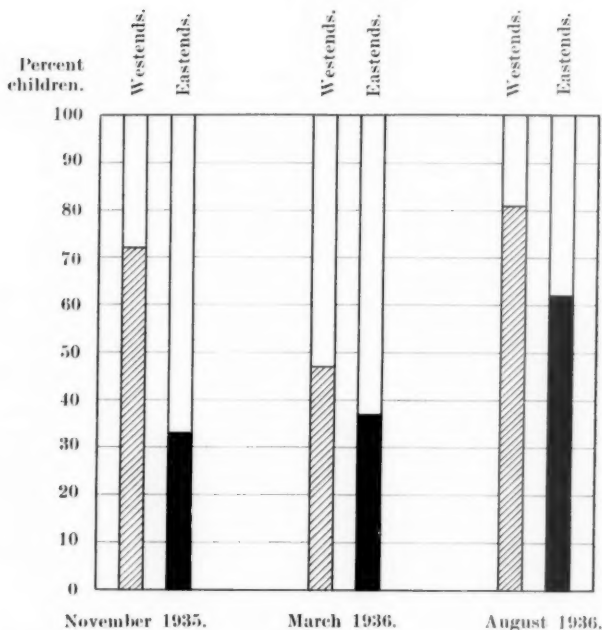


Fig. 1. The dark and scratched columns represent percentage of children with normal distinction-power (above 1.0) at each of the two examined schools at November 1935, March and August 1936. The clear columns at the top represent percentage of children with sub-normal distinction power (1.0 and below 1.0) at the same 3 times of the year at the two separate schools.

All children were examined according to the so-called «short test» of EDMUND: After 4 minutes adaptation time the children were asked to read types of varying grey intensity through Tscherning glass no. 4, in 25—30 cm distance on a plate illuminated with 100 Watt. Different figures were also used in order to prevent that the children learned the types by heart. In some instance a blindfolding of the eye was used for  $\frac{1}{2}$  hour. As however no change in the results of the dark vision was noticed after this adaptation time, 4 minutes were used as the routine method as first described by EDMUND.



After this series of investigations were finished EDMUND has published his last report where 10—12 minutes are required for the »Short test».

The results of the three examinations are recorded below on table 1 and graphically illustrated in fig. I.

Table I.

**West-end school.**

Number of Children with darkvision:

	1,50	1,25	1,00	Below 1,00
November 1935	22 (10,9 %)	122 (60,7 %)	55 (27,4 %)	2 (1,0 %)
March 1936	10 (5,2 %)	80 (41,7 %)	87 (45,3 %)	15 (7,8 %)
August 1936	34 (23,8 %)	82 (57,3 %)	23 (16,1 %)	4 (2,8 %)

**East-end school.**

November 1935	7 (3,5 %)	59 (29,8 %)	131 (66,2 %)	1 (0,5 %)
March 1936	14 (7,5 %)	55 (29,4 %)	109 (58,2 %)	9 (4,8 %)
August 1936	17 (10,0 %)	88 (51,5 %)	65 (38,0 %)	1 (0,6 %)

Table II.

Number of Children with darkvision:

	1,50 and 1,25 taken cod liver oil	1,00 and below 1,00 taken cod liver oil
<b>West-end school.</b>		
November 1935	57 (40 %)	12 (21 %)
March 1936	39 (43 %)	26 (25 %)
August 1936	0	0

**East-end school.**

November 1935	18 (27 %)	20 (15 %)
March 1936	29 (42 %)	21 (18 %)
August 1936	4 (4 %)	3 (4 %)

All children who after urging were able to read 1,25 and 1,50 in these investigations were considered to have a normal dark vision. When the value after standardization was measured to be 1,03 the limit for normal distinction power

was placed at 1,0. Values above 1,0 were considered normal, 1,0 and below 1,0 considered subnormal.

We then see from table 1 that at the first examination, November 1935, 72 % of the children at the West-end school and just 33 % of the children at the East-end school presented a normal dark vision. It is then seen that at the last school  $\frac{2}{3}$  of the children examined were suffering from a deficiency in vitamin A at that time of the year. It is further seen that as far as the West-end school is concerned just 10,9 % of the whole number of children and about 15 % of the children with normal dark vision presented values at the upper limit of the normal. At the East-end school only 3,5 % of the whole number and about 11 % of the children with normal dark vision showed figures at the upper limit of the normal value: 1,50 which after standardization is measured to be 1,26.

At the next examination: the end of March the last part of the winterseason in this part of Norway the children with normal dark vision at the West-end school had decreased from 72 % to 47 % whereas the figures for the children from the East-end school remained practically unchanged, that is, had increased from 33 % to 37 %. At this time, as well, the number of children at the upper limit of normal value is quite small, for the Westend school just 5,2 % of the total number and 11 % of those with normal dark vision, for the East-end school 7,5 % and about 20 % respectively.

At the third and last examination at the end of August just after the summer vacation, the nutritional condition of the children has evidently changed quite much as now 81 % of the children at the West-end school and 62 % of the children at the East-end school present a normal dark vision. At this time a larger percentage of the children show the upper limit of the normal value: for the West-end school 4 % of the total number examined and 29 % of the children with normal dark vision, for the East-end school 10 % and 16 % respectively.

Information has been gathered as to the diet of the children. Diet lists from private homes are often quite unreliable and

difficult to trust. It was however evident that the daily diet of the West-end school children was decidedly more sufficient than that of children of the East-end school. Raw and cooked vegetables and butter were quite prevalent in the diet of the first group whereas margarine and poor amount of vegetables and fruit were prevalent in the diet of the second group. Exact information was however given as to cod liver oil in the diet: From table 2 it is seen that as far as the 2 first examinations are concerned a larger percentage of the children with normal darkvision had taken cod liver oil than the group of children with subnormal vision. As to the 3rd. examination hardly any of the children had taken cod liver oil in either group. The outdoor life with plenty of fresh air and exercise abundant of fresh fruit and vegetables and higher vitamin-content of the summer milk and butter had evidently during this time of the year been sufficient to give a normal distinction power.

### Discussion.

It is from these investigations evident that a large percentage of schoolchildren in Norway have a subnormal darkvision during most of the year and just a minority of the children present a distinction power at the upper limit of the normal value.

As it is a fact that subnormal dark vision is one of the first symptoms of a deficiency of vitamin A we are actually dealing with a wide spread food deficiency among schoolchildren at least in this part of the country.

It is natural to raise the question whether or not this finding means anything to the general health of the child as none of these children had any particular complaints. Many will certainly consider a finding as this so commonly occurring, a physiological one, as we usually do when a symptom is frequently occurring. We then have to remind of the fact that the lowest value of normal distinction power is found at that time of the year when tiredness, poor appetite, repeated colds and general low health most commonly occur among

children, namely in the late fall and early spring. If the children themselves do not complain of these symptoms the parents and the children's specialist see them return year after year. Furthermore we find in these investigations that most of the children acquire a normal dark vision during the summer when the general health is highest a finding pointing directly to show deficiency being the cause. Other facts as well point in the same direction: Children living in children's homes with well regulated diet show a normal dark vision in higher percentage than children from private homes.

Thus 37 children from such homes were examined. 5 of them lived in a home for diabetic children and were themselves suffering from diabetes. They all showed a normal dark vision of 1.50. The diet of these children was regulated to contain all known foodfactors in a sufficient amount. 32 of them lived in an orphan's home where the diet must be considered good but not of optimal value. They all with 3 exceptions had a normal dark vision, just few however showed values at the upper limit of normal.

There seems to be no difficulty in arranging a diet and general regime of an individual so as to give a normal dark vision throughout the year but the diet has to be regulated in detail and has to be controlled. From H. FRANDSEN'S work it seems to be evident that a vitamin A addition alone to an otherwise deficient diet does not necessarily improve the distinction power. From experiments on pregnant and nursing women going on at present, a series of investigations which will be published later, it is evident that this is true. The diet has to be sufficient in other respects as well particularly as far as the phosphorus and calcium content of the diet is concerned. Well acquainted with the correlation between the different foodfactors such an experience may very well be explained.

Methods like this determination of dark vision will be of great value in diagnosing early food deficiency. Through such methods we will be more and more stimulated in composing diets sufficient in various food factors. In institutions at

least for children, such diet now begin to penetrate. Private homes, however, are still far behind, often on account of the parents' ignorance as to food requirements, often on account of childrens' wish to have their own way in choice of food. In all future healthwork in children an examination of their distinction power will certainly be of valuable help in getting the cooperation of the parents and the child so as to get the diet changed to a more sufficient one. Such a method ought therefor to be taken up as a routine test particularly for school children.

### Summary.

A group of 399 children 6—12 years of age were examined in November 1935 as to the distinction power at 2 different schools with quite different economical standard of the parents at each school. The examination on the same but a somewhat smaller number of children was repeated at the end of March and August 1936.

The Westend school children showed the highest normal figures with 72 %, 47 % and 81 % at the 3 different time of the year mentioned. The Eastend school children showed just 33 %, 37 % and 62 % normal figures at the same time of the year respectively.

At the end of March both schools showed the lowest normal result, and at the end of August, just after the summervaccination, both schools the highest number of normal dark vision.

**References.**

1. HELGA FRANDSEN: *Acta Ophthalmologica*, Supl. IV, 1935.
2. PH. JEANS: *Journ. Amer. Med. Ass.* *102*, 892, 1934.
3. —, *Journ. Amer. Med. Ass.* *106*, 996, 1936.
4. C. EDMUND and SV. CLEMENSEN: On Deficiency of A vitamin and visual dysaptation.
5. VRAA JENSEN: *Ukeskrift for læger.* Sept. nr. 37, 1936.

## **Zur Frage um die Behandlung des Nabelstrangrestes bei Neugeborenen.**

Von

**CURT GYLLENSWÄRD.**

Immer noch machen vom Nabelstrang oder Nabelwunde mehr oder minder sicher ausgegangene Infektionen eine nicht bedeutungslose Krankheits- und Todesursache aus während der Neugeborenen-Periode und auch noch etwas später. In so weit ein aseptisches Abfallen des Nabelschnurrestes und Heilung der Wunde erreicht werden kann, müssten solche Infektionen verhindert werden können.

Die Tendenz in Schweden geht nunmehr entschieden in immer grösserer Ausstreckung nach Anstaltspflege bei Entbindungen, in Stockholm zur Zeit mehr als 94 %. Die routinemässige Pflegezeit für die Neuentbundenen ist in unkomplizierten Fällen eine Woche. Gemäss in der Litteratur üblichen autoritativen Angaben soll der Nabelstrangrest normal gegen Ende der ersten Lebenswoche abfallen. So schreibt Finkelstein zum Beispiel im »Lehrbuch der Säuglingskrankheiten« (II. Auflage Seite 156) vom: »Abfall des Stranges, der gegen Ende der ersten Woche erfolgen soll«. Nur bei schwachen Kindern und bei sehr sulzreichem Organ kann er allerdings bis in die zweite Woche hinausgezögert werden. LANGSTEIN-LANDÉ gibt in Pfandler-Schlossmann »Handbuch der Kinderheilkunde« (III. Auflage Band I Seite 304) ungenauer den Zeitpunkt für das Abfallen des Nabels für zwischen dem 4. und 10. Tage an, selten noch später.

Eine Übersicht über die Verhältnisse in der allgemeinen Entbindungsanstalt (ABBH) in Stockholm gab inzwischen zur

Hand, dass der Nabelstrang bei der Mehrzahl der Kinder vor der Entlassung nicht abgefallen war. Einerseits liegt also die Tatsache vor, dass unter den heutigen Verhältnissen das Abfallen des Nabelschnurrestes in grosser Ausstreckung unter den Pflegemöglichkeiten vor sich geht, die das eigene Heim bieten kann, trotzdem die Entbindung in einer Anstalt stattgefunden hat, andererseits sollte der Nabelstrang an einem späteren Zeitpunkt abgefallen sein als wie von der Autorität angegeben ist. Gegebenerweise dürften die letztgenannten Verhältnisse nicht fortsetzen, zumal ein Beschleunigen des Abfallens der Nabelschnur bis zu der als normal angegebenen Zeit den wichtigen praktischen Vorteil mit sich führen würde, dass die Nabelwunde zur Hauptsache geheilt wäre bei der Entlassung des Kindes.

Im letzten Jahr sind im ABBH systematische Versuche mit kontinuierlicher Alkoholbehandlung des Nabelstrangrestes gemacht, um nachzusehen, ob durch dieses Vorgehen — das gewiss auch früher hier und dort angewandt sein mag — ein früheres und reizloseres Abfallen des Nabelstrangrestes zu erreichen wäre als durch die traditionelle Trockenbehandlung mit Dermalol.

Bei der Entbindung ist die Nabelschnur auf die gewöhnliche Weise unterbunden und abgeschnitten. Bei jedem 2. Kinde ist der Strangrest danach eingewickelt in einen in gewöhnlichen sogenannten Desinfektionsalkohol<sup>1</sup> getauchten Kompressstreifen, welcher bei jedem Trockenlegen gewechselt wurde. Bei jedem 2. Kinde ist der Strangrest nur trocken behandelt nach traditioneller Weise mit Dermalol. Abgesehen von dem Reinigungsbad unmittelbar nach der Entbindung werden die Kinder während dieser Zeit nicht gebadet.

Die Untersuchung umfasst während der Zeit vom  $\frac{1}{3}$  1934 —  $\frac{17}{3}$  1935 aufgenommene und spätestens am  $\frac{31}{3}$  1935 entlassene Kinder. Zuerst sind nur Kinder mitgenommen, die während des ganzen Aufenthaltes auf einer von den beiden

<sup>1</sup> 95 %iger Alkohol mit Zusatz von Sulfidrohsprit und denaturiertem 25 Volumprozent chemisch reinem Benzol. Wird in Schweden zu besonders niedrigem Preis verkauft speziell für medizinischen Gebrauch.



grossen Entbindungsabteilungen gepflegt worden sind (Tabelle 1). Kinder mit einem Geburtsgewicht  $< 2,200$  Gramm werden auf einer besonderen Abteilung für Debile gepflegt. Zusammengelegt hat man 2,137 Kindern folgen können. Von diesen ist bei 1,086 Kindern der Nabelschnurrest mit Alkohol behandelt worden, bei 1,051 Kindern nur mit Dermatol.

Bei 898 Kindern — 428 mit Alkohol behandelten und 470 mit Dermatol behandelten — ist der Nabelschnurrest abgefallen während der Pflegezeit in der Anstalt. Bei 1,239 Kindern — 658 mit Alkohol behandelten und 581 mit Dermatol behandelten — war der Nabelschnurrest nicht abgefallen bei der Entlassung des Kindes. *Nur  $\frac{1}{10}$  der Kinder verlassen also die Entbindungsanstalt mit abgefallenem Nabelschnurrest.*

Die grösste Anzahl der Kinder wird am 7. Tage entlassen. Von 1,049 mit Alkohol behandelten Kindern, von deren Ergehen bis dahin man Kenntnis hatte, war bei 198 da der Nabelschnurrest abgefallen, von 1,016 mit Dermatol behandelten war er bei 232 abgefallen. Am 7. Tage wurden 245 mit Alkohol und 279 mit Dermatol behandelte Kinder entlassen, bei denen der Strang noch nicht abgefallen war. Demzufolge sinkt die Anzahl Kinder, von deren Verhältnissen betreffend das Abfallen des Nabelschnurrestes man am 8. Tage Kenntnis hatte, bis zu 804 mit Alkohol und 737 mit Dermatol behandelten. Von den ersten war bei 282 Kindern der Nabelschnurrest abgefallen, bei den letzteren bei 323 Kindern.

Am 8. Tage wurden weitere 394 Kinder entlassen, ohne dass der Nabelstrang abgefallen war. Von den 576 mit Alkohol behandelten Kindern, von deren Verhältnissen in den ersten 9 Tagen man Kenntnis hatte, war bei 331 Kindern der Nabelschnurrest abgefallen, von den 569 mit Dermatol behandelten Kindern bei 384.

Vom Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelstrangrestes bei Kindern, die entlassen waren, ehe das geschehen war, weiss man nichts.

Nimmt man nur Rücksicht auf die Kinder, bei denen der Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelschnurrestes bekannt ist, war von 428 der mit Alkohol behandelten Kinder bei 198

Tabelle 1.

Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelschnurrestes bei Alkohol- und bei Dermatolbehandlung.  
*Ausgetragene Kinder.*

a. Der Nabelschnurrest fiel ab am Tage:

Tag	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	24	Summa
Anzahl Kinder																			
Alkohol . . .	6	22	81	89	84	49	50	18	10	5	5	1	4	1	1	1	1	1	428
Dermatol . .	4	26	85	117	91	61	27	22	19	12	2	2	1	1					470
Summa	10	48	166	206	175	110	77	40	29	17	7	3	4	2	1	1	1	1	898

b. Anzahl Kinder entlassen an dem resp. Tage ohne dass der Nabelschnurrest abgefallen war:

Tag	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	24	Summa
Anzahl Kinder																			
Alkohol . . .			37	245	228	72	33	20	9	8	5	1							658
Dermatol . .	1	2	32	279	168	56	20	8	6	7	2								581
Summa	1	2	69	524	396	128	53	28	15	15	7	1							1,239

c. Anzahl Kinder beobachtet mit Rücksicht darauf ob der Nabelschnurrest abgefallen war bis zum resp. Tage:

Tag	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	21	24	
Anzahl Kinder																			
Alkohol . . .	1,086	1,086	1,086	1,049	804	576	504	471	451	442	434	429	428						
Dermatol . .	1,051	1,050	1,048	1,016	737	599	513	493	485	479	472	470							

der Strang spätestens am 7. Tage und bei 282 Kindern spätestens am 8. Tage abgefallen, von den 470 mit Dermatol behandelten Kindern bei 232 und respektive 323 Kindern.

Eine Berechnung des mittleren Fehlers für die Differenzen des Zeitpunktes für das Abfallen des Nabelstranges zwischen den mit Alkohol und den mit Dermatol behandelten Kindern hat gezeigt, dass die Differenzen nicht einmal wahrscheinlich sind. Die Differenz ist so unbedeutend, dass, falls irgend ein Unterschied überhaupt vorliegen sollte, jahrelange Observationen notwendig sein müssten, um ein für die Sicherstellung genügend grosses Material zu sammeln.

Der Gewinn einer solchen Zusammenstellung wäre in zwischen gering. Gemäss dem vorliegenden Material wäre nämlich eine eventuelle Differenz eben zu erwarten in Richtung nach einem *späteren* Abfallen des Nabelstrangrestes bei den mit Alkohol als bei den mit Dermatol behandelten. Die Wirkung der Behandlung würde also gerade entgegengesetzt der beabsichtigten sein.

Eine Untersuchung der Heilungsverhältnisse der Nabelwunde beim Abfallen des Nabels zeigt auch keinen offenbaren Unterschied zwischen den mit Alkohol und den mit Dermatol behandelten Kindern.

Bei Kindern, bei denen der Nabelstrangrest abfiel während der Pflegezeit in der Anstalt, wies der Nabel bei 14 der mit Alkohol behandelten Kinder von 428 und ebenso bei 14 Kindern von 470 mit Dermatol behandelten beim Abfallen deutlich nässende, leicht suppurierende Wunde auf. Bei den Kindern, bei denen bei der Entlassung der Nabelschnurrest noch nicht abgefallen war, wurde beobachtet, dass der Strangrest während der Pflegezeit in der Anstalt einige Male nässte bei der Wurzel bei 18 von 658 mit Alkohol behandelten und 24 von 581 mit Dermatol behandelten Kindern. Die Anzahl Fälle von mit gewöhnlicher klinischer Observation zu beobachtenden Infektionssymptomen sind also überhaupt gering und ungefähr ebenso viele in der einen wie in der anderen Gruppe.

Gehen wir dann über zu den auf der Debilabteilung ge-

*Tabelle 2.*  
Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelschnurrestes bei Alkohol- und bei Dermatolbehandlung.  
*Dehile Kinder.*

Geburtsgewicht in (Gramm)	Behandlungsweise	Der Nabelschnurrest fiel ab bei Anzahl Kinder am Tage																			Summa
		6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23		
1499	Alkohol . . . . .					1		3			1									6	
	Dermatol . . . . .																				
1,500—1,999	Alkohol . . . . .		2	2	2	4	2	6	2		1	4	2	1	1	1	1	1		32	
	Dermatol . . . . .		1	1	3	3	4	3	1	4		1								21	
2,000—2,500	Alkohol . . . . .			3	3	4	2	2	2	4	4		3	1	1	2				33	
	Dermatol . . . . .			3	6	5	5	1	5	1	4									30	
Summa		4	12	13	14	8	14	9	8	10	9	1	9	3	2	3	1	1	1	122	

pflegten Kindern (Tabelle 2), so ist der Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelschnurrestes für alle diese bekannt. Das Geburtsgewicht bei diesen Kindern ist nur in Ausnahmefällen höher gewesen als 2,200 Gramm und nie über 2,500 Gramm.

Im Ganzen wurden in der angegebenen Zeit 122 debile Kinder in dieser Krankenhausabteilung gepflegt, darunter 51 Knaben und 71 Mädchen. Auffallend ist die starke Dispersion den Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelschnurrestes betreffend: von am 6. bis zum 23. Tage. Im Übrigen weist das Material — in so weit man von einer Tendenz sprechen kann — eher auf einen Vorteil der Dermatolbehandlung als Alkoholbehandlung hin in Bezug auf ein frühzeitiges Abfallen des Nabelschnurrestes, eben so wie es der Fall war bei den ausgetragenen Kindern. Infektion des Nabels traf nur in 2 Fällen ein, beides Mädchen und beide mit einem Geburtsgewicht <1,499 Gramm. Der Nabelstrang fiel bei beiden am 12. Tage ab, beide wurden mit Alkohol behandelt, und beide Fälle verliefen mit tödlichem Ausgang.

Es hat sich also gezeigt, dass kontinuierliche Behandlung des Nabelstranges mit Alkohol unter den Pflegeverhältnissen, die ABBH bietet, keinen Vorteil enthält gegenüber der Trockenbehandlung mit trocknendem antiseptischem Puder (Dermatol) weder in Bezug auf ein schnelleres Abfallen des Nabelstrangrestes noch einen reizungsloseren Heilungsverlauf der Nabelwunde.

Infolge gemachter Erfahrungen ist die kontinuierliche Alkoholbehandlung aufgegeben im ABBH. Die Behandlung mit Alkohol wird reserviert für den Fall schon eingetretener Infektion im Nabel. Als besonders vorteilhaft hat es sich erwiesen, die Wurzel des Nabelstranges für einige Stunden in eine schmale Alkoholkompresse einzuwickeln im Falle beginnender Irritation kurz vor dem Abfallen des Nabelschnurrestes. Im Übrigen wird nur die Trockenbehandlung mit Dermatol angewandt.

In Bezug auf den Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelstranges dann unabgesehen der Behandlungsmethode, so ist dieser, wie vorher gesagt, im hohen Grade wechselnd gewesen.

Bis am 7. Tage war nur bei 16 von 122 =  $13,1 \pm 3,05$  % und noch am 14. Tage nur bei 92 von 122 =  $75,4 \pm 3,50$  % der Kinder der Nabelstrang abgefallen. Wenn die normale Zeit für das Abfallen des Nabelstranges bei ausgetragenen Kindern für Ende der ersten Woche angegeben ist, muss der soeben für die debilen Kinder genannte Zeitpunkt als spät bezeichnet werden, und zudem sehr spät.

Wie in der Einleitung angeführt wurde, wird inzwischen von autoritativer Seite der Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelstranges bei debilen Kindern als normal später angegeben als bei vollausgetragenen. Bei den letzten kann der Zeitpunkt für das Abfallen des Nabelstranges nicht für alle Kinder im Material angegeben werden. Inzwischen war bei 430 von 2,065 oder  $20,8 \pm 0,89$  % der Nabelschnurrest spätestens am 7. Tage abgefallen. Die Differenz gegenüber dem Debilmaterial wird also  $7,7 \pm 3,18$  %, und das Material ist folglich zu klein, um zu zeigen, ob irgend ein wirklicher Unterschied vorliegt. Die ziffernmässige Grösse der Differenz, im Besonderen zusammengestellt damit, dass das sehr frühe Abfallen des Nabelstranges am 4. und 5. und in gewissem Sinne auch am 6. Tage bei den ausgetragenen Kindern einer wirklichen Entsprechung entbehrt im Debilmaterial, macht doch einen in einem grösseren Material feststellbaren Unterschied wahrscheinlich.

Wichtiger ist inzwischen, dass die niedrige Ziffer der vor Ende der ersten Woche abgefallenen Nabel: 20,8 % im Material der vollausgetragenen Kinder zur Hand gibt, dass die Normalforderung für das Abfallen des Nabelstranges vor diesem Zeitpunkt zu streng ist. Auch in Fällen, wo weder Schwächlichkeit noch, verglichen mit der Mehrzahl, besonders sulzreicher Nabelstrang vorgelegen hat, ist der Nabelstrang oft später abgefallen, und besonders augenfällig ist, dass die Dispersion normal sehr gross ist.

Eine weitere Frage stellt sich auf im Zusammenhang mit dem Abfallen des Nabelschnurrestes. Im Allgemeinen wird die Anwendung einer Nabelbinde ungefähr während der ersten 6 Wochen nach der Entbindung empfohlen. Eine solche

Binde führt inzwischen mehrere Nachteile mit sich. Die Binde wird sehr schnell mit Urin durchtränkt. Ein feuchtwarmer Umschlag und zudem einer von dieser Art kann kaum angebracht sein auf einer frisch geheilten Wunde, wo vor Allem Trockenheit erstrebt werden muss. Ferner muss die Binde ziemlich stramm umgewickelt werden, um wenigstens so einigermaßen auf der selben Stelle zu bleiben. Hierdurch wirkt sie hindernd auf die Bauchatmung, welche ja vollständig dominiert bei dem Neugeborenen. Mit Rücksicht auf die Rolle, welche Luftwegsinfektionen für die Sterblichkeit besonders während des frühen Säuglingsalters spielen, scheint diese Atmung statt dessen auf jede Weise erleichtert werden zu müssen.

Gegen angeführte Nachteile sollte möglicherweise ein gewisser Schutz gegen das Aufkommen von Nabelbruch stehen. Aus sowohl theoretischen wie praktischen Gründen dürfte inzwischen mit einem solchen Schutz kaum zu rechnen sein.

Aus angeführten Gründen gibt man nunmehr im ABBH die Nabelbinde auf, spätestens sobald der Nabelschnurrest abgefallen ist. Das Hauptgewicht wird vorher auf ein sorgfältiges Einwickeln des Nabelstranges in eine sterile Kompressen gelegt. Es kann in Frage gesetzt werden, ob nicht eine solche Massregel allein genügend wäre. Die Nabelbinde selber wird nur ganz leicht aufgelegt. Sollte ein Schutz als erforderlich angesehen werden nach dem Abfallen des Nabelschnurrestes, wird nur eine gewöhnliche grosse Kompressen obenauf die Nabelnarbe gelegt. 2 1/2 Jahre Erfahrung dieser Verfahrungsweise ist einzig und allein günstig gewesen.

### **Zusammenfassung.**

Versuch, das Abfallen des Nabelschnurrestes und das reizlose Heilen der Nabelwunde zu beschleunigen durch kontinuierliche Behandlung des Nabelschnurrestes mit Desinfektionsalkohol. Kein Unterschied konnte festgestellt werden gegenüber der traditionellen Trockenbehandlung mit Dermatol.

Der von autoritativer Seite angegebene Zeitpunkt für das

normale Abfallen des Nabelstranges vor dem Ende der ersten Woche enthält eine zu strenge Forderung. An diesem Zeitpunkt war nur bei  $20,8 \pm 0,89$  % von 2,065 beobachteten Kindern mit einem Geburtsgewicht  $> 2,200$  gr. der Nabelstrangrest abgefallen.

Die Nabelbinde müsste aufgegeben werden spätestens, wenn der Nabelschnurrest abgefallen und die Nabelwunde geheilt ist.



## **Lymphosarkomatose bei einem 7 Jahre alten Knaben unter dem Bilde einer Osteomyelitis.**

Von

**ROSEL GOLDSCHMIDT.**

Die Erkennung der Osteomyelitis bereitet im allgemeinen keine Schwierigkeiten, besonders dann nicht, wenn man die Untersuchungsmethoden anwendet, die uns heute zur Sicherung der Diagnose zu Gebote stehen. Dass trotzdem ein Irrtum möglich ist, wenn sich einmal unter dem wohlbekannten Bilde der Knochenmarksentzündung eine völlig andere Krankheit verbirgt, lehrte uns die Beobachtung eines Falles von Lymphosarkomatose. Der von uns beobachtete Patient hat folgende Krankengeschichte:

Das Kind wurde am 28.2.1936 im Alter von 7  $\frac{1}{4}$  Jahren auf die Station aufgenommen.

Anamnese: Die Familienanamnese bietet nichts Erwähnenswertes. Patient ist einziges Kind gesunder Eltern. Bis zum Alter von 2  $\frac{1}{4}$  Jahren war der Junge in einem Kinderheim untergebracht und kam dann in Pflege, wo er sehr sorgfältig betreut wird. Während des Heimaufenthaltes hat er Masern und Scharlach durchgemacht; blieb aber dann bis zum Beginn der jetzigen Erkrankung gesund.

Drei Monate vor der Aufnahme ins Krankenhaus, November 1935, begann das Kind über Schmerzen im rechten Oberschenkel zu klagen. Die Schmerzen traten spontan in der Ruhe auf und steigerten sich besonders bei Bewegungen und beim Gehen. Fieber war damals nicht vorhanden und das Allgemeinbefinden ungestört. Zuweilen hinkte das Kind etwas, wenn es nach längerem Ruhigsitzen zu laufen begann. Ende Dezember 1935, einen Monat nach dem ersten Auftreten der Beschwerden, wurde der Patient plötzlich wieder völlig schmerzfrei. Diese beschwerde-

freie Periode dauerte etwa 4 Wochen. Dann setzten erneut Schmerzen ein und waren stärker als zuvor. Nun ist das Bein in der Gegend des Kniegelenks etwas geschwollen. Seit 2 Wochen machen sich auch Störungen des Allgemeinbefindens bemerkbar: blasses Aussehen, Appetitlosigkeit, Bedürfnis nach Bettruhe. Der Schlaf ist durch heftige Schmerzattacken während der Nacht gestört. Auch jetzt wird kein Fieber beobachtet. Von einem Trauma ist nichts bekannt. Seit Beginn der Erkrankung ist das Kind in ärztlicher Beobachtung; eine Röntgenaufnahme und ein Blutstatus wurden ausserhalb des Krankenhauses angefertigt. Neben Bettruhe wurden Bestrahlungen mit der Solluxlampe verordnet.

Befund am 28.2.1936.

Graciler, blasser, elend aussehender Junge in schlechtem Ernährungszustand. Klagt über Schmerzen unmittelbar oberhalb des r. Knies und auch im Gelenk selbst.

Haut schlecht durchblutet, trocken. Fettpolster dürrig. Muskulatur schwächlich und hypotonisch. Skelet: rechtes Bein wird im Kniegelenk gebeugt gehalten. Streckung und Beugung sind im Knie nur in beschränktem Umfang möglich. Kniegelenk und Femurmetaphysengegend sind geschwollen, medial mehr als lateral, und bei der Untersuchung ausserordentlich schmerzhaft und berührungsempfindlich. Über den geschwollenen Teilen des rechten Beines ist die Haut nicht gerötet, fühlt sich aber warm an. Fluktuation nicht nachweisbar, kein Tanzen der Patella, kein Reiben im Gelenk zu fühlen. Übrige Gelenke und Knochen erscheinen völlig frei.

Mit Ausnahme einer kleinbohnengrossen, nicht schmerzhaften Lymphdrüse in der rechten Leiste sind keine vergrösserten Lymphknoten zu tasten. Tonsillen vergrössert, zerklüftet, Rachen sonst ohne pathol. Befund. An Herz, Lungen, Leber und Milz lässt sich nichts krankhaftes feststellen; ebenso wird am Nervensystem ein normaler Befund erhoben. Temperatur 38,2. Blutsenkung 44/48 (normal 8/12). Blutstatus: Hgbl. 81 %, Erythrocyt. 3, 8 Mill. Leukocyt. 14,800, Segmentk. 48 %, Stabk. 6 %, Lympho 37 %, Mono 8 %, Baso. 1 %, Mantoux 1 : 1000 +, Wa R. negativ. Eine während der ersten Tage angelegte Blutkultur war steril.

Röntgenbefund von 14.2.1936 (ausserhalb des Krankenhauses erhoben); Die Diaphyse des Femur weist in der lateralen Hälfte auf etwa 8 cm Ausdehnung periostale Abhebungen auf. In der Spongiosa sind irgend welche Veränderungen im erkrankten Bezirk nicht erkennbar. Dagegen erscheint die Cortikalis auf der Streckseite in eigentümlicher Weise aufgefasert. Am wahrscheinlichsten erscheint eine Osteomyelitis als Ursache der Erkrankung.

Röntgenbefund vom 3.3. 1936. Am distalen Ende der rechten Femurepiphyse finden sich unregelmässige verwaschene bis fast haselnussgrosse Aufhellungen. In der Umgebung starke Ossifizierende Periostitis. Mässige Knochenatrophie. Es handelt sich mit grösster Wahrscheinlichkeit um eine Osteomyelitis.



Fig. 1.

Der weitere Verlauf der Erkrankung und der Erfolg der nach Beratung mit dem Chirurgen angewandten konservativen therapeutischen Massnahmen schienen zunächst diese Diagnose zu bestätigen. Nach Ruhigstellung des erkrankten Beines auf einer Kramerschiene und Anwendung von Wärme sank die Temperatur im Verlauf einer Woche zur Normal, der Allgemeinzustand besserte sich wesentlich und die Schmerzhaftigkeit des Beines war viel geringer. Nur der Lokalbefund blieb unverändert und im Röntgenbild zeigte sich jetzt ein weiteres Fortschreiten des Processes mit deutlicherem Hervortreten der Aufhellungen im Knochen,

stärkerer Verdichtung der Umgebung und Vermehrung der periostalen Ossifikation. Etwa 1 Monat nach der Aufnahme berichtet das Krankenblatt, dass das Allgemeinbefinden sehr gut, die Schmerzhaftigkeit des Beines ganz gering ist. Die Schwellung oberhalb des Knies erscheint etwas zurückgegangen, aktive und



Fig. 2.

passive Bewegung sind im Gelenk frei. Die vergrößerte Drüse in der rechten Leistenregion hat Walnussgrösse erreicht und ist etwas schmerzhaft. Senkung 21/25, Leuko 17650, Segm. 59 %, Stab. 16 %, Lymphoc. 15 %, Jugendf. 4 %, Mono 6 %.

Im weiteren Verlauf stiegen die Temperaturen wieder zu subfebrilen Werten an; gelegentlich wurden unter der Wirkung parenteraler Eiweisskörpertherapie Steigerungen bis 39,5 beobachtet. An Bein ist abgesehen von vorübergehender stärkerer Schmerzhaftigkeit keine Veränderung wahrzunehmen. Zu einer Fistelbildung kommt es nicht; nie ist Fluktuation im Bereich der

Weichteilschwellung nachweisbar. Keine Leber- und Milzvergrößerung. Urin frei von pathol. Bestandteilen.

So zieht sich der Zustand unverändert viele Wochen hin, bis das Kind plötzlich über Schmerzen in der rechten Unterbauchgegend klagt. An dieser Stelle ist nun *Oberhalb des rechten*



Fig. 3.

*Leistenbandes ein etwa wallnussgrosser sehr derber, schmerzhafter Tumor zu fühlen. Seine Oberfläche erscheint unregelmässig gestaltet.*

Bei rektaler Untersuchung lässt sich jedoch kein pathologischer Befund erheben. Eine Röntgenaufnahme von Becken und Wirbelsäule zeigt ein normales Bild. Bei einer Probepunktion des Tumors der Unterbauchgegend und der Schwellung oberhalb des rechten Knies werden weder Eiter noch Gewebspartikel gewonnen. Dieser auffällige Wechsel im klinischen Bild lässt uns nun vermuten, dass unsere ursprüngliche Diagnose irrig ist und

es sich wohl um einen Knochentumor oder eine tumorähnliche Erkrankung handeln dürfte.

Rasch wächst die Resistenz im Unterbauch und füllt bald das ganze kleine Becken aus. Es kommt zu Staungserscheinungen, die Beine werden Ödematös. Die Temperaturen bewegen sich zu dieser Zeit zwischen  $39^{\circ}$  und  $40^{\circ}$ , das Kind gerät in den Zustand zunehmender Kachexie. Gleichzeitig entwickeln sich in rascher Folge multiple Drüenschwellungen: zuerst erkranken die Supraclaviculardrüsen, wachsen in wenigen Tagen zu kleinpflaumengrossen Tumoren heran, sind druckempfindlich und frei beweglich. Drei Tage später sind Drüsenketten beiderseits am Hals tastbar. Bei der Röntgenuntersuchung des Thorax werden weder Mediastinaldrüsen noch Tumormetastasen in der Lunge gefunden. Der Blutstatus zu dieser Zeit: Hgl. 48 %, Eryth. 4,3, Mill. Leukoc. 15,400, Seg. 55 %, Stab. 8 %, Lympho 32 %, Mono 4 %, Baso 1 %. Die Antistaphylolysinreaktion fällt negativ aus; Im Urin ist der Bence Jonessche Eiweisskörper nicht vorhanden; dagegen fällt die Diazoreaktion positiv aus. Erst wenige Tage vor dem Exitus, der unter Kachexie, Dyspnoe und Kreislaufschwäche erfolgt, fanden wir die Leber und Milz vergrössert.

Fassen wir das Symptomenbild der Erkrankung kurz zusammen: Der 7 Jahr alte Patient erkrankt subakut mit einer lokalen Erkrankung des rechten Oberschenkels, die nach dem klinischen Bild und den Röntgenbefunden als Osteomyelitis imponiert. Offenbar handelt es sich nicht um die zu Fistelbildung und Einschmelzung neigende Form dieser Erkrankung, sondern um die mehr chronisch verlaufende sklerosierende nicht eitrige Osteomyelitis, wie sie von Garrè näher beschrieben wurde. 5 Monate nach Beginn der Krankheit treten plötzlich zuerst im Abdomen, dann in rascher Folge auch an anderen Körperstellen Drüenschwellungen auf. Dabei bietet die Blutuntersuchung keinen irgend wie charakteristischen Befund. Das Kind kommt dann im Zustand schwerster Kachexie ad exitum.

Was ist das für eine Krankheit, die als lokaler Knochenprocess beginnend schliesslich zu einem Befallensein zahlreicher Lymphknoten führt? Hierher gehören die metastasenbildenden Knochentumoren, in erster Linie das Knochensarkom. Dass die Erkrankung anfangs unter dem Bild einer Osteomyelitis auftrat, spricht durchaus nicht gegen die Diagnose Knochen-

sarkom. Wissen wir doch aus der ausführlichen Darstellung von SIMON über Knochensarkome, dass die Unterscheidung einer Osteomyelitis von einem Sarkom oft ausserordentliche Schwierigkeiten bereiten kann. Weder der akute Beginn, noch das Fieber, noch lokalentzündliche Erscheinungen sprechen mit Sicherheit für Osteomyelitis und gegen Tumor. Man kennt eine Reihe von Osteomyelitisfällen, die zur Verwechslung mit Sarkomen Anlass gaben, und umgekehrt kommt es auch zuweilen vor, dass Sarkome eine Zeitlang als Osteomyeliden imponieren. Selbst das Röntgenbild ist oft nicht im Stande, eine Klärung herbeizuführen, und KÖHLER meint, dass eine sehr grosse persönliche Erfahrung nötig ist, um in Röntgenogramm die Diagnose nach der einen oder anderen Richtung zu stellen. Besonders schwierig gestalten sich die Verhältnisse dadurch, dass oft sogar die histologische Untersuchung einer Probeexcision nicht die gewünschte Klarheit bringt, sondern im Gegenteil zu Fehldiagnosen führen kann. So mussten wir die Möglichkeit eines Knochensarkoms mit Drüsenmetastasen durchaus in die differentialdiagnostischen Erwägungen einbeziehen. Der Sektionsbefund ergab jedoch, dass es sich nicht um ein solches handelte, sondern dass eine Lymphosarkomatose vorlag.

Sektionsbefund: (Prof. PICK).

Erhebliche Vergrößerung fast des gesamten lymphatischen Apparates, insbesondere der Lymphknoten des kleinen Beckens und der rechten Leistenbeuge mit teilweise Zerfall und Durchblutung. (Lymphosarkom?) Kleine Herde in Milz und Nieren. Subkapsuläre Herde in der Leber. Ausgedehnter Herd oberhalb der rechten Femurepiphyse mit Verschmälerung der Cortikalis und Auftreibung des Knochens in dieser Gegend. Hydrothorax beiderseits. Linksseitige fibrinöse Pleuritis. Atelektase der linken Lunge. Geringgradige Injektion der Harnblasenschleimhaut. Fast völliges Fehlen des Unterhautfettgewebes.

Histologischer Befund: Schnitte der Lymphknoten verschiedener Regionen Hiluslymphknoten der Lungen, Lymphknoten des Retroperitoneums, am Mesenterialansatz u. s. w. zeigen durchweg übereinstimmendes Bild: In einem feinfaserigen Retikulum liegen verschiedenen grosse und polymorphe und verschieden gestaltete einkernige Zellen, die in der überwiegenden Zahl Lymph-

zellen an Grösse etwas übertreffen; die Polymorphie ist vorstehend. Herde von gleicher zelliger Zusammensetzung werden auch im Femurmark (unter verdünnter Cortikalis), in der Milz und auch in der Niere gefunden, nicht dagegen am untersuchten Material der Leber.

Nach dem histologischen Befund liegt eine *generalisierte Sarkomatose der Lymphknoten vor (Lymphosarkom)* mit selbstständigen Herden in Milz, Knochenmark und wohl auch in der Niere, hier wäre vielleicht auch an Metastasierung zu denken.

Die Lymphosarkomatose ist im Kindesalter eine so seltene Erkrankung, dass bis in die jüngste Zeit hinein in der Weltliteratur ausführliche Darstellungen der beobachteten Fälle zu finden sind. (FIFE, GAROT, MOLTENI, NUSSBAUM, EISELSBERG). So sind wir dank dieser Kasuistik trotz der relativen Seltenheit der Krankheit über ihre Symptome und ihren Verlauf recht gut unterrichtet.

Übereinstimmend wird von den Autoren (BENJAMIN, OPITZ) das klinische Bild der Lymphosarkomatose in folgender Weise geschildert: Der Primärherd der Erkrankung befindet sich in der Regel in einer Gruppe von Lymphdrüsen, von denen die im Abdomen gelegenen Lymphknoten im Kindesalter bevorzugt ergriffen werden. Vom primären Herd aus werden dann etappenweise weitere Lymphdrüsengruppen in den Krankheitsprocess einbezogen. Neben den Lymphknoten können auch die Lymphfollikel des Darmes oder des Rachens den Ausgangspunkt der Erkrankung bilden, von wo im weiteren Verlauf eine Ausbreitung und ein Übergreifen auf die benachbarten Lymphatischen Gewebe stattfindet. Je nach der Lokalisation des Primärherdes unterscheidet der Kliniker folgende Formen der Lymphosarkomatose:

- 1) die mediastinale Lymphosarkomatose
- 2) die Lymphosarkomatose des Rachens und Epipharynx
- 3) die Lymphosarkomatose der Retroperitonealdrüsen (häufigste Form beim Kind)
- 4) die Lymphosarkomatose ausgedehnter Lymphdrüsengruppen.



Ist so das erste Stadium der Erkrankung im wesentlichen durch das Befallensein des lymphatischen Systems charakterisiert, so hängt die weitere Gestaltung des klinischen Bildes von den Folgeerscheinungen ab, welche die vergrößerten Lymphdrüsenpakete je nach ihrem Sitz auslösen. Es würde zu weit führen, wollten wir hier im einzelnen die mannigfaltigen Druck- und Stauungserscheinungen schildern, die das schrankenlose und manchmal auch infiltrative Wachstum der Drüsentumoren bedingt. Bemerkenswert ist es, *dass bei einer derartigen ausgebreiteten Erkrankung des lymphatischen Systems die Veränderungen im Blutbild gering sind und keinerlei Charakteristika erkennen lassen.* NAEGELI betont, dass eine Lymphopenie zu beobachten ist; diese ist zwar auch von anderen Untersuchern nachgewiesen worden, aber sie ist durchaus nicht die Regel. Ebenso gehört es zu den Ausnahmen, wenn pathologische Formen der lymphatischen Blutzellen auftreten. LANDAU sah einen solchen Fall, der im terminalen Stadium ein leukämisches Blutbild bot und auch nach dem Sektionsbefund — neben Lymphosarkomatose fanden sich lymphocytaire Infiltrate in Drüsen und parenchymatösen Organen — als eine Mischform aufzufassen ist. Während so das weisse Blutbild wenig Veränderungen aufweist, fehlt im fortgeschrittenen Stadium der Lymphosarkomatose nie die Anämie. Im Gegensatz zu den klinisch nahestehenden Lymphadenosen gehören Leber- und Milzvergrößerung nicht zum Krankheitsbild. Dies schliesst jedoch nicht aus, dass auf dem Blutwege Metastasierungen in diese Organe erfolgen können, eine Tatsache, die der Lymphosarkomatose pathologisch-anatomisch eine Sonderstellung in der Reihe der Geschwulstbildungen und Systemerkrankungen zuweist. (KUNDEAT, RIEBERT). Von Allgemeinerscheinungen ist bei den Patienten neben Fieber uncharakteristischer Art eine zunehmende Kachexie zu beobachten. Zu dieser Zeit tritt bei manchen Fällen im Urin eine positive Diazoreaktion auf. (v. MÜLLERN-GROSSMANN).

Erinnern wir uns noch einmal an das klinische Bild unseres Falles, so weicht dieses in Beginn und Verlauf von dem typischen Symptomenkomplex völlig ab, und mündet erst in

seinem Endstadium in diesen ein. Ähnliches fanden wir in der Literatur bisher nicht beschrieben. Da zunächst der Knochenprocess im Mittelpunkt des Krankheitsbildes stand, ist anzunehmen, dass die Erkrankung vom Knochenmark des Femur ihren Ausgang nahm und von da aus erst viel später zu den für die Lymphosarkomatose pathognomonischen Drüsenveränderungen führte. In diesem Zusammenhang ist hervorzuheben, dass das Knochenmark an der Lymphosarkomatose nur selten beteiligt ist, und wenn dies vorkommt, dann handelt es sich um multiple Metastasen, die auf dem Blutwege entstanden und — wie im Falle von NAEGEL — von einer hochgradigen Leukocytose begleitet sind. In unserem Fall ging die Erkrankung offenbar vom Knochenmark aus, eine besondere und unseres Wissens nach bisher noch nicht beschriebene Erscheinungsform der Lymphosarkomatose des Kindes.

#### Literaturverzeichnis.

- BENJAMIN, E.: *Ergebn. d. inn. Medizin & Kinderhkl.* 1910, Bd. 6, S. 531. — EISELSBERG, FL.: *Ztschrft. f. Kinderhkl.* 1935, Bd. 57, S. 361. — FIFE, CH. A.: *Arch. of Pediatr.* 1920, Bd. 37, S. 419. — GAROT, L.: *Revue franc. de Péd.* 1929, Bd. 5, S. 491. — KUNDRAT: *Wien. klin. Wochenschrft.* 1893, S. 211 & S. 243. — LANDAU, A.: *Ztschrft. f. Kinderhkl.* 1930, Bd. 48, S. 614. — MOLTENI, P.: *Boll. Soc. med. chir. Pavia.* 1931, Bd. 45, S. 641. NAEGEL, O.: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*, 4. Aufl. 1923. — NUSSBAUM, S.: *Arch. of Pediatr.* 1933, Bd. 50, S. 561. — OPTIZ, H.: *Handbuch der Kinderhkl. von Pfandler-Schlossmann.* 4. Aufl. 1931, Bd. 1. — RÜBERT, H.: *Geschwulstlehre.* 2. Aufl. 1914. — STERNBERG, C.: *Handb. d. spez. pathol. Anatomie von Henke-Lubarsch.* Bd. 1, S. 81. — SIMON, W. V.: *Erg. d. inn. Medizin & Kinderhkl.* 1923, Bd. 16, S. 199. — ZIEGLER, K.: *Handb. d. spez. Pathol. & Therapie von Kraus-Brugsch.* 1920, Bd. 8, S. 138.

(FROM THE MEDICAL DEPT. OF THE CHILDREN'S HOSPITAL, GOTHENBURG, SWEDEN. CHIEF, PROF. A. WALLGREN, M. D.)

## **A case of primary tuberculosis in the vulva, in association with erythema nodosum.**

By

**ANNA NORDENSKJÖLD.**

Of extra-pulmonary portals of entry for tuberculous infection in man, the skin and the superficial mucous membranes are those most rarely met with, and only constitute about 0.14 %. Casuistical reports have been published on primary foci in the skin (6, 10), tonsils (3, 4, 24, 27), gums (25, 27), and the middle ear in infants (17, 29), etc. Primary foci in the vulva seems to be rarest of all.

In tuberculosis of the external genitals as in other tuberculous lesions of the skin or of mucous membranes accessible to inspection, it is easier to establish primariness than is the case in internal tuberculosis — both the primary focus and the adenitis in the corresponding lymphatic glands being, of course, superficially localized and easy of access.

Experimentally, tuberculosis of the external genitals has been produced in guinea-pigs, whereby was obtained a primary lesion at the point of infection and adenitis in the groin (14, 16). To this a parallel is found in the ritual circumcision of the jews in cases where a consumptive circumciser according to ritual sucked out the wound. This has resulted in a tuberculous ulceration, followed by lymphadenitis in the groins and frequently a general spread (8). Not seldom has the primary lesion been very difficult to discover, and this also applies in its localization on other mucous membranes or the skin, a circumstance which is apt to mislead diagnosis.

Lesions of internal organs are difficult to exclude, even when postmortem examination is resorted to, and for this reason diagnosis of primary tuberculosis frequently becomes more or less a diagnosis of probability which has to be arrived at by elimination. It is most to be relied upon in the cases where a negative tuberculin reaction reverses and becomes positive, or when erythema nodosum appears simultaneously, which, as we know, at any rate in children, with only few exceptions is considered a manifestation of allergic reaction at the first manifestation of tuberculosis in an individual not previously infected.

The etiological diagnosis of tuberculosis does not as a rule present any particular difficulties. The ulceration is frequently typical: round, as if punched out, with even or ragged edges which are undermined and slightly bleeding. The bottom of the ulceration is granulated and gummy. It is often surrounded by small, yellow-white granules. The regional lymphatic glands are swollen, coalescent, surrounded by periadenitis, and generally suppurate with perforation and ulceration. Differential diagnosis from lues and other infections is with certainty made by demonstrating tubercle bacilli in the ulceration or in the adenitis, by culture or inoculation on guinea-pigs, or by pathologico-anatomical diagnosis on specimen won by excision.

As to the source of infection in children it has generally been impossible to point out anything definite. More or less direct contact has been supposed, such as in masturbation, with the fingers of tuberculous attendants, or articles of clothing, or the floor, infected with tubercle bacilli, or the like.

A number of cases of primary tuberculosis of the vulva have been described, but some of them are insufficiently proved. Only eleven fully authentic cases have been published (see Table). Three such of recent times are cited below in detail.

FLABER describes a little girl, 2 1/2 years old, who on admittance exhibited redness in the vulva, with some shallow, irregularly shaded and slightly bleeding wounds with undermined

edges, uneven bottom, and reddened surroundings dotted with yellow granules. The lymphatic glands of the corresponding side were swollen, adherent to the skin and coalescent. They subsequently suppurated with perforation. In the pus from the ulceration tubercle bacilli were demonstrable. Puncture of the gland showed caseous tissue, with tubercle bacilli on microscopic examination and on guinea-pigs. Tuberculin reaction positive. In other organs nothing pathological. Patient discharged after one month with wounds practically healed.

BRUUSGAARD describes a 3  $\frac{1}{2}$  years old girl who had a fairly large ulceration on labium minus, with granulated bottom and undermined edges, an indurative oedema being present in the surroundings. Inguinal glands much swollen and coalesced, subsequently perforating. Exploratory excision from the ulceration showed histologically tuberculosis. Culture from the lymphatic glands gave tubercle bacilli of human type. The tuberculosis regressed to healing.

In 1936 HÜSEYIN reported a very interesting case of primary vulva tuberculosis. A new-married woman, aged 25, one month after marriage, got a tuberculous ulceration at the entrance of the vagina and suppurative lymphadenitis in the groins. Internal organs free from tuberculosis. Exploratory excision from the ulceration and from the suppurated glands showed histologically typical tuberculosis. T.B. bacilli demonstrated in the pus and in smears from the ulcer. At the date of publication, 5 months after the beginning of the disease, the woman still suffered from her illness. Her husband was found to be consumptive. The portal of infection was apparently the wounded rests of the hymenal membrane. The author is of opinion that the infection had taken place by the saliva of the husband during the act of sexual intercourse.

In the following table are collected a few data from the published cases.

From Sweden no case has, so far as I know, been published, and the following case is therefore related in its main points. The occurrence of erythema nodosum simultaneously with vulva tuberculosis I have been unable to find any mention of in the literature.<sup>1</sup> In some cases other tuberculous

<sup>1</sup> In *Paris Médical* of Jan. 16, 1937, p. 48 is quoted an observation made by GATÉ, CULLERET and RION (*Réunion dermatol. de Lyon*, Nov. 28, 1935), which seems to be rather identical to that described in this paper.

Author	Year	Age of patient	Source of infection	Primary focus	Glands	Result
1. DENME . . . . .	1884	13 mths	Mother T.B.	Expl. exc. T.B. bac.		Died of T.B. meningitis.
2. . . . .	1889	7 mths	Unknown.	T.B.		?
3. SCHENK . . . . .	1896	4 1/2 yrs	Infection through scratching? Neighbour's girl and sister T.B.	Expl. exc. T.B. bac.	Swollen and supp.	Healed.
4. KÜTTNER . . . . .		3 6 "	Unknown.	Expl. exc. T.B.	Tuberculously altered.	
5. V. KARAJAN . . . . .	1897	2 "	Eczema in vulva: infection through scratching.	Expl. exc. T.B.	Swollen.	Operation, relapse.
6. RENAUD . . . . .	1904	4 "	Phthisic person?	T.B. bac.		Healed.
7. AUDRY and CHAMBERLAN . . . . .	1906	11 mths	Mother T.B.	Expl. exc. T.B.	Suppur.	?
8. HAMBURGER . . . . .	"	3 yrs	Floor inf.	T.B. bac.		Improvement.
9. FLABER . . . . .	1925	2 1/2 "	Attendant T.B.	Typical T.B. bac.		Healed.
10. BRUSGAARD . . . . .	1926	3 1/2 "	Unknown.	Expl. exc. T.B.		
11. HÜSEYIN . . . . .	1936	25 "	Sexual intercourse, husband consumptive.	Expl. exc. T.B. bac.		Not healed at the date of publication.

stigmata, such as phlyctena, lichen scrophulosorum and tuberculides have been found, but these are tuberculous lesions from which no certain conclusion can be drawn as to the age of the tuberculous infection.

The case to which I am referring is that of a girl aged 10. At the age of 6 she suffered for a week from swollen cervical lymphatic glands. In December, 1935, she had measles. Apart from this, anamnesis of no interest. Tuberculin test had never been applied. Heredity of, or exposure to, tuberculosis not known. Parents and fellow children in good health, according to report from the dispensary physician.

On March 4 1936 she began to complain of fatigue and pain in the groins; on March 7 her mother discovered some swollen lymphatic glands in those regions, and the patient developed about  $38^{\circ}$  C. of fever. On March 9 she was taken to a doctor who, apart from the inflamed and tender lymphatic glands in the groins, only was able to observe a slight irritation in the vulva. On the following day an eruption of typical erythema nodosum, and for that reason the patient was on March 14 admitted to the Gothenburg Children's Hospital.

On admittance, the lymphatic glands of both groins were of the size of beans, tender, coalesced to a mass, and adherent to the skin which was reddened and oedematous. The vulva showed a slight reddening, but no discharge. On her shins were large efflorescences of erythema nodosum. Sedimentation test: 26 mm (maximum pathological value 45 mm). Temperature:  $38.5^{\circ}$  C. Hamburger's tuberculin reaction positive. Examination otherwise without findings of interest. Two days later there was a strong reddening of the vulva with purulent secretion, and on the left labium minus, next to the urethral orifice, had appeared a small lesion of the mucous membrane which developed into a round, shallow ulceration, of the size of a lentil, with suppurating bottom and undermined, slightly bleeding, edges. (See fig.) In the surrounding tissue there soon appeared a number of yellow-white granulations of pin-head size. The patient now also complained of scalding in micturition.

A week later the oedema and the reddening of the skin had almost completely disappeared and there was no perforation nor

A girl, aged 18, got an erythema nodosum coincident with a tuberculous ulceration in her vulva with lymphadenitis in the groins. As there is no more details known and the original publication is not available the case is not listed among the proven cases of the table.

clinically observable suppuration of the lymphatic glands, and the inflammation of the vulva had retrogressed to some extent. At this juncture the patient developed a bleeding which, so far as could be seen, did not originate from the visible ulceration on the mucous membrane but from somewhere higher up in the vagina. This bleeding continued for four days and resembled a menstrual bleeding. The patient did not, however, exhibit any other signs of precocious puberty. She was sent to the Maternity Hospital for examination; nothing definite could be ascertained



Fig. 1.

as to the nature of the bleeding. Of this there was no subsequent recurrence.

The general health of the patient was all the time satisfactory. She increased a good deal in weight. Her temperature, which during the first few days was subfebrile, thereafter assumed normal values. The sedimentation test, with an initial value of 26 mm, gradually subsided during the lapse of two months down to normal. In smears from the vulva there were during the early period pus corpuscles and a mixed flora of bacteria, but later no bacteria, neither tubercle bacilli nor gonococci. On March 17 pus from the ulceration produced tuberculosis in guinea-pigs; on



April 25 there was a negative response in guinea-pigs. *Exploratory extirpation from an inguinal gland was made on May 1: small, caseous necroses in the gland, pathologico-anatomical diagnosis establishing typical tubercles. In the microscopic slides from the gland tubercle bacilli were demonstrable. Culture: tubercle bacilli of human type (Dr. Wassén). X-rays of the chest: negative findings. Lavage water from the stomach gave negative test on guinea-pigs. Zondek's reaction was applied in view of the possibility of tuberculosis being present in the ovaries, but gave a negative result. Examination of the urine always resulted negatively: no tubercle bacilli.*

Locally, the patient was treated with compresses and washings, in addition to cleansings with a 1 % solution of nitrate of silver. No marked effect being observable from this, radium treatment was applied, and the patient was given a weak dosage. In the middle of July she was discharged from the hospital, and has since been under ambulatory control. Four months later, in the groins were only palpable a few small and firm lymphatic glands, which were well delimitable from each other, and not tender to the touch. The mucous membrane of the vulva had a healthy aspect, was of pale colour, and free from any abnormal secretion. There was a thin, slightly depressed and striated scar from the ulceration. Subepithelial, yellowish and stringy growths (lymphangite scars?). One and a half year after the beginning of the disease the girl was quite healthy.

The above constitutes a case of vulva tuberculosis which in all probability is primary. Its course is typical of primary tuberculous infection. The patient has in some way contracted the infection and developed a primary focus in the vulva, to begin with of such insignificance as to escape detection. After a time she develops adenitis in the regional lymphatic glands, and thus the primary complex is made complete. Shortly afterwards allergy sets in inflaming the primary focus and the regional glands and manifesting itself in the form of erythema nodosum eruption and positive tuberculin reaction. No symptoms concerning any other organs have existed, and every effort has been applied so as to eliminate tuberculous foci in other organs.

In a case from the onset uncertain it was thus through the appearance of erythema nodosum that suspicion was turned

towards tuberculosis, a diagnosis which was subsequently verified, both bacteriologically and histologically. In justification of the assumption that the above is a case of primary disease we have: (1) the type of ulceration, (2) the subsequent acute tuberculous lymphadenitis, (3) erythema nodosum, and (4) the absence of any other localization of tuberculosis.

### Bibliography.

1. BRUUSGAARD: Arch. f. Dermat. 152, 1926, p. 465. — 2. BULKELEY: Am. J. Med. Sci. 1914, p. 535. — 3. DICKEY: Arch. of Pediatrics. March 1930, p. 190. — 4. DRÖSLER: Mschr. Kinderheilk. 43, May 1929, p. 240. — 5. DUKEN: Arch. f. Kinderheilk. 84: 3, 1928, p. 223. — 6. —: Arch. f. Kinderheilk. 81: 2—3, 1927, p. 100. — 7. ENGEL-PIRQUET: Handbuch der Kindertuberculose. Pp. 444, 737. — 8. FISCHL: Rivista di Clinica Pediatrica. 1929, VII. — 9. FLARER: Boll. Soc. med. chir. Pavia 1926, p. 573. — 10. GOEBEL: Arch. f. Kinderheilk. 82: 4, 1927, p. 257. — 11. GRAEFE: Mschr. Geburtsh. 40, 1914, pp. 448, 574. — 12. HAMBURGER: Jb. Kinderheilk. 64, 1906, p. 491. — 13. HÜSEYIN: Beitr. z. Klinik d. Tub. 87. 1936, p. 708. — 14. JAMESON: Am. Rev. Tuberc. 25, Febr. 1932, pp. 213—17. — 15. Am. Rev. Tuberc. 27, June 1933, pp. 589—94. — 16. V. KARAJAN: Wien. klin. Woch. 42, 1897. — 17. KIENLIN: Arch. f. Gynäk. 158, 1934. — 18. KLEINSCHMIDT and SCHÜRMANN: Mschr. Kinderheilk. 40, p. 193. — 19. KNOPF: Mschr. Kinderheilk. 65: 2—3, 1936. — 20. NATALE: Ann. ostetr. e gin. 56, 1934, p. 1069—88. — 21. POPOVICI-LUPA: Mschr. Kinderheilk. 63: 5, 1936. — 22. RENAUD: Revue medic. de la Suisse romande. 24, 1924. — 23. SAPHIER: Arch. f. Dermatol. 1914. — 24. SCHNEIDER: Über primäre weibl. Genitaltbe. Dissert. Freiburg 1912. — 25. SIWE: Beitr. Klin. Tuberk. 82: 3—4, p. 279. — 26. UNTERBERGER: Passow-Schaefer, Beitr. 27, 1929, p. 498. — 27. VOGT: Med. Klin. 1934, p. 1646. — 28. WALLGREN: Acta ped. 13, 1932, p. 465. — 29. WOJACZEK: Fall von Vag. und Vulvatbe beim 10 jähr. Kinde. Inaug.-Dissert. Breslau 1929. — 30. ZARFL: Virchows Arch. patol. Anat. 226: 1, 1927, p. 274.

## **Épidémie nosocomiale de méningites lymphocytaires aiguës, forme subclinique.**

**Dans un service réservé aux enfants atteints de coqueluche.<sup>1</sup>**

Par

**J. HENNING MAGNUSSON.**

A Stockholm, durant l'automne 1936, la fréquence de la coqueluche ne faisant qu'augmenter, on ouvrit, vers la fin d'octobre, un service spécial, à l'Hôpital des Epidémies de Stockholm, pour y recevoir les enfants atteints de coqueluche. En même temps que diverses recherches cliniques, on exécuta chez ces enfants des ponctions lombaires. Je signale dès maintenant cette dernière circonstance, car, sans elle, l'état pathologique dont il est question dans le présent travail n'aurait pu, selon toute apparence, être diagnostiqué.

Dans ce service, durant la période allant du 9.12.36 au 20.1.37, nous avons, en effet, rencontré toute une série d'états méningitiques aigus offrant un caractère très spécial, mais des manifestations cliniques fort discrètes. A l'origine, nous envisagions ces états comme secondaires à la maladie principale, c'est à dire à la coqueluche, mais, par la suite, cette opinion nous parut insoutenable.

Grâce aux conditions spéciales qui marquèrent cette épidémie, nos malades purent être suivis et minutieusement étudiés non seulement après le début de leur méningite, mais encore

<sup>1</sup> Travail présenté, sous une forme résumée, à la Section de Pédiatrie de la Société médicale Suédoise, dans sa séance du 9 avril 1937.

avant et pendant celle-ci. A en juger par la symptomatologie, j'ai pensé que la dénomination la plus adéquate de ces états pathologiques était celle de *forme subclinique de la méningite lymphocytaire aiguë*.

Durant les quarante-trois jours de la période précitée, 20 enfants au total furent traités dans le service réservé aux coquelucheux. Sur ce nombre il y en eut 7 à offrir des symptômes méningitiques. Pendant la même période il ne se produisit aucun symptôme similaire parmi les membres du personnel de ce service; il n'en survint pas davantage dans le temps qui précéda ou suivit immédiatement l'épidémie. D'autre part, les visites des parents aux malades du service n'étaient pas autorisées.

Chez 13 enfants on ne constata, durant leur séjour à l'hôpital, aucun signe d'irritation méningée, et ceci malgré des examens extrêmement minutieux et la connaissance que nous avions acquise du tableau symptomatique auprès des patients chez lesquels on avait déjà diagnostiqué une méningite. Une enquête relative à ces 13 enfants fut faite deux mois après leur sortie de l'hôpital. Deux d'entre eux ne purent être retrouvés. Quant aux 11 autres, d'après les renseignements que fournirent leurs parents ou gardiennes, ils ne présentèrent aucun des symptômes qu'avaient présentés les enfants atteints de méningite. Toutefois, en raison du caractère très discret de l'affection, la valeur de ces renseignements est fort limitée.

Le tableau symptomatique de l'affection était d'une grande pauvreté, en même temps que fort semblable d'un cas à l'autre. Il n'y a donc aucun avantage à relater en détail chacune de nos observations. Il suffira d'en présenter une seule. J'ai choisi à cette fin notre observation 3.

### Observation 3.

Fillette de 7 ans et dont les parents sont bien portants. Elle est fille unique et, autant qu'on peut le savoir, elle n'a jamais été exposée à une contamination par la tuberculose. A six ans, rougeole. Depuis plusieurs années, elle est atteinte d'asthme bronchique; elle en souffre de préférence à l'automne et au printemps, mais souvent aussi pendant l'hiver.

L'affection actuelle débute au milieu de novembre 1936. A ce moment la patiente est prise d'accès de toux, revenant surtout la nuit, et, au bout de quelques jours, elle fait entendre le chant typique du coq. Elle est menée aux consultations de la polyclinique infantile, où elle est traitée par la dionine et vaccinée trois fois au total contre la coqueluche. Durant la période qui précède immédiatement son admission, elle n'a qu'un petit nombre de fois, à l'état isolé, le chant typique du coq; par contre, elle a tout le temps, principalement la nuit, une toux violente s'accompagnant de vomissements. Enfin, pendant la semaine antérieure à son hospitalisation, sa température s'élève à  $39^{\circ}5$ ; c'est pour cette raison qu'on l'adresse à l'Hôpital des Épidémies avec le diagnostic de « bronchite asthmatique et coqueluche ».

A son admission, le 14.12, elle présente l'état suivant. La santé générale n'est que faiblement altérée; coryza d'intensité moyenne et obstruction nasale; visage pâle avec légère cyanose des lèvres; pas d'hémorragies des conjonctives et, au repos, pas de dyspnée. La gorge est modérément rouge et la langue, légèrement chargée. Des deux côtés du cou et dans les plis de l'aîne on sent, au palper, des ganglions, mais petits et durs. La percussion thoracique donne une sonorité exagérée; à l'auscultation, la respiration pulmonaire est rude et s'accompagne d'abondants râles humides ou de ronchi sonores et sibilants, surtout à droite. Du côté du système nerveux on ne relève aucun signe pathologique.

Le lendemain de son admission, la patiente est transférée du service d'observation dans celui de la coqueluche. Pendant les six premiers jours de sa présence dans ce dernier service elle a une fièvre qui atteint  $38^{\circ}4$  au maximum. Plus tard, la patiente est généralement afebrile; elle n'a que deux petites ascensions à  $37^{\circ}5$  jusqu'au 31.12, jour où elle est prise de méningite. Durant sa première semaine dans la division des coquelucheux elle a de une à trois quintes et de un à quatre vomissements au plus par jour. Dans la suite, ces deux symptômes s'atténuent et, après le 30.12, par conséquent la veille du début de sa méningite, elle n'a ni quintes ni vomissements. L'examen radiographique des poumons montre un gros lymphome du hile et une atélectasie interlobaire étendue, à droite, mais qui régresse ultérieurement et rapidement. Avec l'épreuve de MANTOUX la patiente donne, jusqu'à 3 mgr., une réaction négative à la tuberculine.

A l'admission, le nombre des leucocytes du sang s'élevait à 47 600; au bout d'une semaine, après avoir diminué progressivement pendant ce temps, il se tenait aux environs de 20 000. Cette diminution se poursuit ultérieurement et régulièrement: la

veille du début de la méningite, le 30.12, le chiffre des leucocytes tombe à 9 700. Quant aux éléments figurés du sang, ils offraient les proportions qui caractérisent la coqueluche.

En dehors d'une réaction de sédimentation qui, au moment de l'admission, est à 40 mm. pour une heure et qui, dans la suite, jusqu'au 31.12, date de l'apparition de la méningite, est à 20 ou 25 mm. pour une heure, la patiente n'offre aucun symptôme digne de remarque. La ponction lombaire exécutée une semaine après l'admission montre des conditions parfaitement normales.

Le 31.12, au moment de la ronde du matin, à 8 heures, la fillette ne présente rien de notable. Elle a une température de  $37^{\circ}3$  et a pris son déjeuner comme d'habitude. A 10 heures du matin, le même jour, elle commence à se plaindre de maux de tête qui deviennent ensuite un peu plus forts. Comme le cas antérieur à celui-ci m'avait appris à connaître le tableau clinique dont il est question dans le présent travail, je fais, le même jour, à 14 heures, un examen clinique de la petite malade, en dirigeant spécialement mon attention vers le système nerveux, mais sans parvenir à découvrir un symptôme pathologique quelconque. Au cours de cet examen la température était de  $37^{\circ}1$ . Mon examen achevé, j'exécute une ponction lombaire. Celle-ci donne les résultats suivants: liquide limpide et incolore; pression initiale: 11 cm.; réaction de PANDY positive; réaction de NONNE faiblement positive; 50 cellules par c. c. (polynucléaires, 57 %; mononucléaires, 43 %); teneur de liquide en sucre, 73 mgr. %. L'examen microscopique des préparations extemporanées du liquide est négatif; les cultures sur bouillon nutritif, sur gélose-ascite et sur gélose à la pomme de terre et au sang, suivant le procédé de BORDET-GENGOU, demeurent stériles.

Le même jour, dans l'après-midi, les céphalées diminuent un peu, mais la température monte à  $39^{\circ}3$ . Le lendemain matin, la température est de  $38^{\circ}2$ ; le soir, elle est de  $37^{\circ}5$ ; au milieu de la journée, la patiente est absolument débarrassée de tout malaise, se tient assise et joue dans son lit comme d'habitude. Dans la suite, jusqu'au 16.1.37, date de la sortie, elle est constamment et complètement exempte de tout symptôme; elle n'a plus ni quintes ni vomissements et demeure afebrile.

Durant son séjour à l'hôpital, on lui fit deux autres ponctions lombaires: l'une cinq jours, l'autre treize jours après le début de la méningite. La première fournit les indications suivantes: liquide limpide et incolore; pression initiale, 11 cm.; réactions de PANDY et de NONNE positives; 36 cellules par c. c. (mononucléaires, 100 %); sucre, 56 mgr. %; les préparations extem-

poranées et les cultures bactériologiques donnent un résultat négatif. La seconde ponction fournit des résultats similaires, sauf que le nombre des cellules s'est abaissé à 13 mononucléaires par c. c. de liquide.

Nos autres observations offrent une ressemblance frappante avec celle que nous venons de relater et, sur bien des points, elles sont presque identiques.

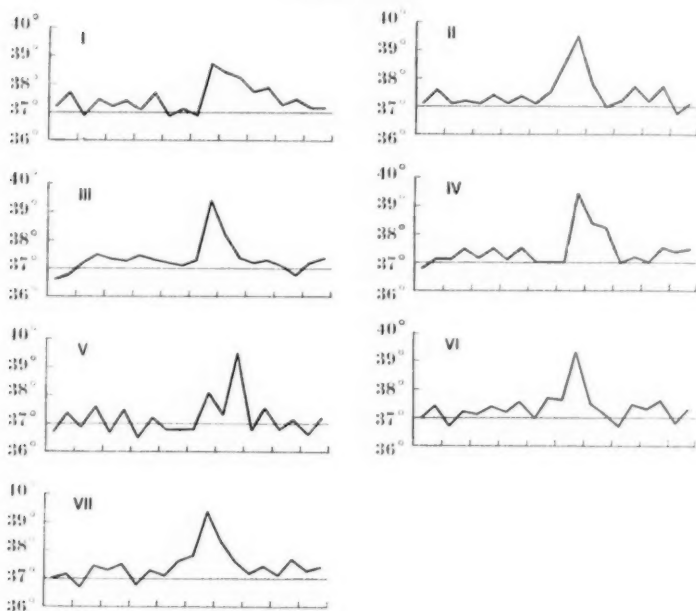
Chaque malade eut de la fièvre. Celle-ci était de courte durée, entre un jour et demi et deux jours et demi. La température la plus élevée qui se rencontra fut (dans l'obs. 1) de  $38^{\circ}7$ . Dans toutes nos autres observations le maximum thermique était, partiquement parlant, au même niveau: il variait simplement entre  $39^{\circ}3$  et  $39^{\circ}5$ . Chez tous les patients, sauf un, après cette courte période fébrile en venait une seconde afébrile ou légèrement subfébrile. Chez le seul qui fit exception, un intervalle afébrile de quatre jours fut suivi d'une nouvelle ascension thermique, mais plus faible et d'une durée d'environ une semaine. Le diagramme I montre l'évolution de la fièvre dans nos différentes observations.

Après la fièvre les céphalées furent le symptôme le plus apparent. Les enfants suffisamment âgés pour indiquer où ils avaient mal se plaignaient tous de maux de tête plus ou moins pénibles, mais sans indiquer une région particulière de leur tête. Chronologiquement, les maux de tête précédèrent dans tous les cas la fièvre. La durée de ces maux de tête était courte (environ dix heures — une bonne journée). La ponction lombaire, toutes les fois qu'elle fut exécutée suffisamment tôt pour être capable d'agir sur les céphalalgies, ne semble pas les avoir atténuées d'une manière certaine.

Les enfants les plus jeunes, aux environs de l'âge de un an, éprouvaient tous évidemment des malaises: ils étaient agités, impatients, ériards et peu enclins à se nourrir. Ces symptômes précédaient, eux aussi, la fièvre et n'avaient qu'une courte durée. La fièvre une fois disparue, tous ces enfants demeuraient également exempts de symptômes et se comportaient de la même manière que pendant les journées qui avaient précédé l'apparition de la maladie.

*Diagramme 1.*

Evolution de la courbe thermique dans les différentes observations.



On n'observait pas une tendance certaine et plus marquée aux vomissements en conséquence de l'apparition de la méningite. Dans le tableau 1 les vomissements sont indiqués durant une période de 10 jours avant et de 10 jours après l'apparition de la méningite. Ainsi qu'il ressort de ce tableau, c'est seulement dans l'obs. 7 qu'on aurait peut-être des raisons pour admettre une augmentation de la tendance aux vomissements. Cet enfant eut, le jour où se révéla sa méningite, quatre vomissements, alors que, les jours précédents, il n'en avait eu qu'un seul par jour. Durant les jours qui suivirent l'éclosion de la méningite cet enfant ne vomit pourtant qu'une seule fois (au quatrième jour). Enfin, considérées en détail,





les quintes typiques montrent la même répartition que les vomissements; aussi peut-on, selon toute apparence, mettre les vomissements au compte de la coqueluche.

La façon dont se comporte la coqueluche après la manifestation de la méningite est également d'un grand intérêt. Dans le tableau 2 sont enregistrées les quintes caractéristiques pendant les dix jours qui précèdent et les dix jours qui suivent le début de la méningite, à l'intention de mettre en relief le degré de gravité de la coqueluche dans les différents cas et de montrer comment se comportaient les quintes au cours de la méningite. Ainsi qu'on le voit par ce tableau, la situation varie considérablement d'un cas à l'autre par rapport aux quintes et l'on ne remarque pas des modifications certaines après l'écllosion de la méningite.

En aucun cas il n'exista des troubles gastro-intestinaux en rapport avec la méningite.

Les trois enfants les plus âgés subirent un examen ophtalmoscopique, mais sans qu'on découvrit chez eux des symptômes pathologiques.

Une légère rougeur de la gorge et un peu de gonflement de la muqueuse de la gorge se rencontrèrent chez deux enfants. Mais, à ce moment, ces deux enfants avaient justement des quintes relativement fortes, bien qu'en nombre modéré, et leur aspect clinique ne différait pas, d'une manière certaine, de celui qu'on observe d'habitude dans les coqueluches offrant une intensité de ce genre.

Aucun des enfants n'eut des frissons à la suite de sa méningite.

Un des enfants, à l'époque où sa fièvre était au maximum, présenta une légère exaltation et peut-être des réflexes un peu plus vifs qu'à l'état normal; ces derniers n'étaient pourtant pas plus vifs qu'on ne le voit souvent à cet âge dans les états fébriles. Du reste, chez aucun des jeunes patients, l'examen clinique ne révéla des symptômes du côté du système nerveux. Aucun des enfants ne présenta les signes, même très légers, d'une méningite (jamais de rigidité spinale, jamais de raideur de la nuque).



La ponction lombaire fournit des données intéressantes; sans elle je n'aurais pu reconnaître l'état morbide dont il est ici question. La première ponction qui me mit sur la voie du diagnostic fut purement et simplement exécutée pour cette raison que, après avoir fait plusieurs ponctions lombaires dans la coqueluche en des phases exemptes de toute complication, je commençais dès lors à faire des ponctions en cas de complications marquées par des élévations thermiques. Les modifications pathologiques rencontrées dans le liquide céphalorachidien de ce premier patient (obs. 1) me surprisent beaucoup; il en résulta que j'examinai le patient de nouveau et que je l'interrogeai plus attentivement concernant les malaises éventuels qu'il pouvait éprouver. Il me dit alors que, pendant quelques heures, il avait ressenti des maux de tête, mais sans en être particulièrement incommodé.

A propos de la technique des ponctions lombaires, il convient de noter ce qui suit. Tous les patients chez lesquels on pouvait supposer que des quintes de toux risquaient de se produire au cours de la ponction ou chez lesquels il y avait lieu de s'attendre à ce qu'ils ne fussent pas complètement calmes durant l'intervention recevaient, avant celle-ci, une forte dose d'hydrate de chloral. La pression était mesurée en décubitus latéral et, dans les tableaux, les valeurs des pressions ne sont mentionnées que pour les patients qui demeurèrent calmes durant les ponctions ou chez lesquels il ne se produisit pas de quintes immédiatement avant ou après l'intervention.

Le résultat des examens du liquide cérébrospinal figure dans le tableau 3. Voici ce que nous apprend ce tableau:

Chez tous les patients le liquide se montre limpide et incolore. La pression du liquide n'offre pas de bien grandes variations d'un cas à l'autre et jamais on n'enregistra une augmentation notable de la pression. Lors de la première ponction, la pression la plus élevée est de 14 c. et la plus basse, de 10 c.; la moyenne de toutes les mensurations de ce genre donne 11.7 c. Pour les ponctions ultérieures on trouve, dans 2 cas, des pressions atteignant respectivement des niveaux aussi élevés que 16 et 17 c. Il est à remarquer

pourtant que les enfants en cause avaient antérieurement et respectivement subi, à des intervalles relativement courts, 4 et 2 ponctions; aussi, eut-on beaucoup de peine à les maintenir parfaitement calmes durant l'intervention. L'épreuve de QUECKENSTEDT indiqua toujours un passage libre.

Le total des cellules présente d'importantes variations. Lors de la première ponction, le chiffre le plus élevé des cellules par millimètre cube fut de 237 et le plus bas, de 22; la moyenne de tous les cas fut de 93. Le nombre des cellules fut notablement plus élevé (de 4 à 10 fois) dans les deux premiers cas observés qu'en aucun de ceux qui furent ultérieurement ponctionnés au cours de l'épidémie. Les cellules étaient surtout des mononucléaires. Dans 18 des 23 ponctions exécutées à différents stades de la maladie, on trouva 100 % de mononucléaires. Les pourcentages les plus élevés des polynucléaires furent respectivement de 62 % et de 57 %; ces deux valeurs se rencontrèrent en des ponctions faites le jour même du début de la méningite. Durant la phase précoce de cette maladie les polynucléaires avaient une tendance manifeste aux pourcentages élevés; il y avait là une différence par rapport aux stades ultérieurs, dans lesquels le tableau de la composition cellulaire ne comprenait toujours que des mononucléaires. Une particularité frappante est la rapidité avec laquelle les cellules polynucléaires disparaissent du liquide lombaire, conformément à ce qui s'observe dans les autres méningites aseptiques.

Chez un patient, le jour du début de sa méningite, il existait ainsi qu'on l'a vu plus haut, 62 % de polynucléaires. Quatre jours plus tard, le liquide céphalorachidien ne comprenait plus que des mononucléaires. Dans un cas, on trouva, le jour du début de la maladie, 57 % de cellules polynucléaires; cinq jours plus tard, il n'y en avait plus une seule. Le diagramme 2 montre nettement ce fait. Toutes les ponctions pratiquées plus de deux jours après le début de la méningite donnèrent 100 % de mononucléaires.

Dans les cas où les cellules augmentèrent de nombre, l'augmentation porta exclusivement sur les cellules mononucléaires.

Table  
Relevé des constatations faites sur le liquide cébrospinal

Observations	Dates <sup>1</sup>	Nombre de jours avant ou après le début de la méningite	Aspect du liquide	Pression en centimètres d'eau	Nombre des cellules par c. c.	Polynucléaires %	Mononucléaires %	Sucre du liquide cébrospinal mgr. %	Sucre du sang mgr. %	Indice	Not.
1	27.11.36	12	L'impide et incolore	15	5 1.8	0	100	66	114	0	Nég.
	<b>9.12.36</b>										
	10.12.36	1	"	10	213	16	84	77	151	0	Faiblement Posi.
	12.12.36	3	"	10	232	0	100	69		0	Faiblement Posi.
	19.12.36	10	"	12	74	0	100	70	138	0	Faiblement Nég.
	28.12.36	19	"	13	5	0	100	63	175	0	Faiblement Nég.
	5.1.37	27	"	17	11	0	100	60	119	0	Faiblement Nég.
	22.1.37	44	"	13	3	0	100	58	129	0	Faiblement Nég.
2	<b>19.12.36</b>	0	"	14	237	62	38	99	151	0	Posi.
	23.12.36	4	"	9	70	0	100	61	76	0	Posi.
	28.12.36	9	"	11	35	0	100	62	181	0	Nég.
	5.1.37	17	"	14	13	0	100	62	138	0	Faiblement Nég.
3	22.12.36	9	"	11	0	—	—	73	112	0	Nég.
	<b>31.12.36</b>	0	"	11	56	57	43	73		0	Faiblement Posi.
	5.1.37	5	"	11	36	0	100	56	103	0	Posi.
	13.1.37	13	"	—	13	0	100	60	110	0	Faiblement Nég.
4	11.12.36	21	"	—	0	—	—	66	101	0	Nég.
	<b>2.1.37</b>										
	5.1.37	3	"	11	30	0	100	66	98	0	Faiblement Nég.
	11.1.37	9	"	14	98	0	100	53		0	Faiblement Nég.
	22.1.37	20	"	—	8	0	100	48	165	0	Nég.
	4.2.37	33	"	—	2	0	100	31	110	0	Nég.
5	<b>5.1.37</b>										
	7.1.37	2	"	—	22	0	100	56	102	0	Posi.
	12.1.37	6	"	—	3	0	100	62	119	0	Nég.
	19.1.37	13	"	—	4	0	100			0	Nég.
6	29.12.36	7	"	11	0	—	—	68	126	0	Nég.
	<b>5.1.37</b>										
	7.1.37	2	"	12	33	10	90	46	98	0	Faiblement Nég.
	15.1.37	10	"	11	47	0	100	46	81	0	Nég.
	22.1.37	17	"	16	20	0	100	58	124	0	Faiblement Nég.
	4.2.37	30	"	—	1	0	100			0	Nég.
7	2.1.37	17	"	11	0	—	—	66	87	0	Nég.
	<b>20.1.37</b>										
	21.1.37	1	"	12	62	11	89	60	113	0	Nég.
	11.2.37	22	"	13	3	0	100	51	106	0	Nég.

<sup>1</sup> Les dates soulignées indiquent celles du début de la méningite.

<sup>2</sup> Rapport du sucre du liquide cébrospinal au sucre du sang.

<sup>3</sup> Sur terre et a

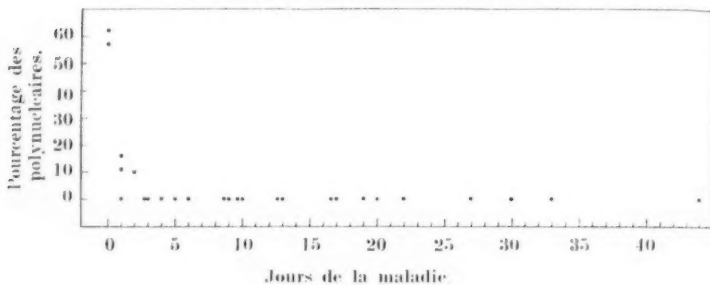
liquide cébrospinal dans les cas de méningite.

Réactions de l'albumine		Examen microscopique préparations directes	Cultures du liquide cébrospinal <sup>2</sup>	Remarques
NONNE	PANDY			
Négative	Négative	Pas de bactéries	Stériles	
Faiblement positive	Positive	"	"	Inoculation au cobaye négative.
Positive	Positive	"	"	Inoculation au cobaye négative.
Faiblement positive	Positive	"	"	
Négative	Faiblement positive	"	"	
Faiblement positive	Faiblement positive	"	"	
Négative	Négative	"	"	
Positive	Positive	"	"	Inoculation au cobaye négative.
Positive	Fortement positive	"	"	
Négative	Faiblement positive	"	"	Inoculation au cobaye négative.
Faiblement positive	Positive	"	"	
Négative	Négative	"	"	
Faiblement positive	Positive	"	"	
Positive	Positive	"	"	
Faiblement positive	Positive	"	"	
Négative	Négative	"	"	
Faiblement positive	Faiblement positive	"	"	
Faiblement positive	Positive	"	"	
Négative	Négative	"	"	
Négative	Négative	"	"	
Positive	Fortement positive	"	"	
Négative	Positive	"	"	
Négative	Positive	"	"	
Négative	Négative	"	"	
Faiblement positive	Positive	"	"	
Négative	Positive	"	"	
Faiblement positive	Positive	"	"	
Négative	Faiblement positive	"	"	
Négative	Négative	"	"	
Négative	Positive	"	"	
Négative	Négative	"	"	

<sup>2</sup> Sur le bouillon nutritif, la gélose-ascite et la gélose aux pommes de terre et au sang.

*Diagramme 2.*

Pourcentage des cellules polynucléaires aux différents jours de la maladie.



C'est chez un seul malade que le nombre des cellules augmenta notablement, — de 30 à 98, — au cours de la maladie. Il s'agissait d'un enfant qui était devenu afébrile pendant les quatre jours qui avaient suivi le maximum thermique, mais qui montra ensuite une nouvelle et légère ascension de la température pendant une semaine environ. Le chiffre le plus élevé des cellules s'obtint lors de la ponction effectuée durant cette dernière période.

L'augmentation du nombre des cellules dans le liquide cérébrospinal persista longtemps après que tout autre symptôme de la maladie avait disparu. C'est ainsi que chez un patient, sept jours après la disparition de tout symptôme, on trouvait encore 74 cellules et, chez un autre, huit jours après la guérison, 47 cellules.

En raison des circonstances favorables qui se rencontraient ici, à savoir l'apparition d'une épidémie de méningites dans un service réservé aux coquelucheux, — et dans lequel les patients étaient systématiquement soumis à des ponctions lombaires, — il n'y eut pas moins de 5 enfants, sur les 7 atteints de méningite, qui furent ponctionnés avant l'écllosion de cette affection. Ainsi qu'il ressort du tableau 3, ces ponctions furent exécutées, suivant les cas, 12, 9, 21, 17 et 7 jours avant que débutât la méningite et l'on trouva chaque fois



une composition normale du liquide cérebrospinal. La circonstance suivante présente encore un grand intérêt: les ponctions lombaires purent s'exécuter à une phase précoce de la méningite. Il arriva ainsi que deux enfants furent ponctionnés le jour même où ils tombèrent malades, deux autres, le lendemain de ce jour et deux autres, deux ou trois jours après le début de la méningite. Les deux patients qui furent ponctionnés le jour même où s'établit leur méningite offraient des altérations pathologiques prononcées de leur liquide cérebrospinal, sous forme d'une augmentation du nombre des cellules et d'une réaction positive pour l'albumine.

L'observation 3 me paraît avoir, en principe, une grande importance. Elle éclaire, en effet, une question souvent discutée: celle de l'époque où surviennent les altérations du liquide cérebrospinal dans les méningites non bactériennes. Le sujet de cette observation commença un jour, — à dix heures du matin, — par se plaindre de maux de tête: avant ce moment il ne présentait absolument aucun symptôme. Quatre heures après le début de la céphalalgie, alors qu'on n'observait pas encore une ascension de la température (il avait en ce moment  $37^{\circ}1$ ), on exécute une ponction lombaire. Celle-ci montre une augmentation évidente du nombre des cellules et une réaction positive pour l'albumine. Dans ce cas, par conséquent, on avait de bonnes raisons pour admettre que l'augmentation du nombre des cellules aurait pu se constater encore plus tôt, quelque temps peut-être avant le début des maux de tête, et qu'elle aurait donc été le premier symptôme décelable de la méningite. Faisons encore observer ici que, malgré l'exécution de la ponction à un stade aussi précoce, les cellules polynucléaires ne représentaient pas plus de 57 %, un détail qui donne peut-être un nouvel appui à la supposition émise tantôt que l'augmentation du nombre des cellules dans le liquide cérebrospinal fut probablement, chez le patient en cause, le premier symptôme à se montrer. Une ponction lombaire antérieure, exécutée chez ce même patient neuf jours avant le début de la méningite, avait donné des résultats normaux.

La teneur du liquide cérebrospinal en sucre ne s'écarte

pas de la normale d'une manière bien certaine et le rapport entre le sucre du liquide cérébrospinal et celui du sang peut être aussi regardé comme compris dans les limites normales de l'index (SI/Ss).

Dans 4 cas seulement on trouve pour l'index des valeurs relativement basses: 0.36, 0.34, 0.29 et 0.28. Dans trois d'entre eux, la valeur du sucre du sang était singulièrement élevée (175, 181 et 165 mgr. %), ce qui dépendait de ce que les ponctions durent souvent être faites à un moment qui suivait d'assez près les repas. Dans le quatrième cas, la valeur du sucre du liquide cérébrospinal était relativement basse (0.31 mgr. %): c'était le trente-troisième jour après que l'enfant eut contracté sa méningite.

Des réactions positives pour l'albumine se rencontrèrent dans tous les cas. Ou bien les réactions de PANDY et de NONNE étaient également présentes ou bien, comme dans un cas, on n'obtenait que celle de PANDY.

La recherche microscopique de bactéries dans les préparations directement obtenues avec le liquide cérébrospinal aboutit constamment à un résultat négatif. Lors de chaque ponction on institua des cultures sur du bouillon nutritif, de la gélose-ascite et de la gélose aux pommes de terre et au sang, d'après le procédé de BORDET-GENCOU, mais toujours avec un résultat négatif.

Durant la phase aiguë, la numération des éléments du sang eut lieu chez tous les patients, mais sans qu'elle permît d'observer une déviation un tant soit peu caractéristique du tableau hématologique de la coqueluche. Le tableau 4 indique le total des leucocytes du sang pour une période s'étendant de dix jours avant à 10 jours après l'apparition de la méningite. Il ressort de ce tableau que la maladie n'entraîna pas à cet égard des modifications bien nettes.

D'autres moyens d'investigation ne fournirent pas non plus des renseignements importants. Les données relatives à la réaction de sédimentation se lisent dans le tableau 5 qui comprend les valeurs de la réaction pendant les dix jours qui précèdent et les dix jours qui suivent l'éclosion de la méningite.

L'apparition de la méningite fut constamment brusque; elle ne s'annonça jamais par des symptômes prodromiques. Dans 2 cas, l'état général des patients se montra nettement altéré durant la période fébrile. Quant aux autres patients, ils ne donnaient pas l'impression d'être notablement malades. Le retour immédiat, cliniquement au moins, à la santé s'effectua rapidement et complètement en l'espace de deux à trois jours.

Le tableau 6 met en évidence l'aspect clinique de la maladie, en présentant un résumé des symptômes offerts par les divers patients. On voit ainsi la singulière ressemblance qu'ils avaient entre eux et combien pauvre fut la symptomatologie de la maladie.

Les circonstances qui accompagnèrent l'épidémie ne permettent pas de tirer des conclusions quelconques relativement à la période d'incubation de la maladie.

Chez un enfant, le liquide cébrospinal obtenu par la ponction, au moment où la fièvre atteignait son niveau le plus élevé, était envoyé au Laboratoire Bactériologique de l'État pour être examiné. Voici la note remise à ce sujet par le Professeur C. KLING: Un singe (*macacus synomorgus*) auquel on inocula 5/10 de c. c. par voie intracérébrale et 3 c. c. par voie intrapéritonéale ne présenta, durant une période d'observation de deux mois, aucun symptôme morbide. Au terme de cette période on éprouva l'immunité du même singe à l'égard de la poliomyélite, en lui inoculant un virus de poliomyélite qui avait subi divers passages et qui provenait de l'épidémie de 1936 (AL 8, 3<sup>e</sup> passage). Le singe mourut au 5<sup>e</sup> jour après l'inoculation. L'examen de la moelle épinière montra les altérations histologiques typiques et prononcées de la poliomyélite.

Tous les enfants de notre série furent ultérieurement examinés, trois mois après leur sortie de l'hôpital, spécialement sous le rapport de la présence éventuelle de symptômes post-encéphalitiques, bien que ces derniers ne surviennent souvent qu'au bout d'un très long intervalle de temps. Tous ces enfants étaient en bonne santé et, chez aucun d'eux, on ne put découvrir quelque vestige de leur maladie antérieure.

Tableau 4.

## Total des leucocytes du sang avant et ap

Observations	Nombre de jours avant le début de la méningite										Jour de début
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
1			15 500			14 600			14 500		
2		17 400				13 900			17 400		
3	27 600		18 100				12 900			9 700	
4	8 400			13 400					8 200		6 800
5					11 000			13 500			15 100
6				13 100				7 500			7 700
7			7 500			6 800				9 200	

Tableau 5.

## Réaction de sédimentation (en millimètres pour une heure)

Observations	Nombre de jours avant le début de la méningite										Jour de début
	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	
1		31			25			27			26
2	18			25			20			35	
3			28			20			25		
4			9			9			19		
5	43			31			31			30	
6			15			8			6		
7		22			16			20			23

Au point de vue étiologique, l'idée qui se présente le plus naturellement à l'esprit est celle d'une relation de la méningite avec l'affection principale des patients: la coqueluche. C'est du moins une éventualité à laquelle il faut songer. Or, tous les enfants de notre série offraient les signes cliniques

et après le début de la méningite.

Jour du début	Nombre de jours après le début de la méningite									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	17 800			9 900			10 600			
		13 600		8 500			11 700			
		6 300			8 300			9 100		
6 800			10 200			10 400				9 300
15 100			15 100			20 000				11 100
7 700			5 500				5 500			6 300
			8 300							

heure) avant et après le début de la méningite.

Jour du début	Nombre de jours après le début de la méningite									
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
26			28			26			25	
		42			25			30		
	40			33			26			18
	17			19			7			15
		26			22			42		
	17			12			15			10
23				35						

d'une coqueluche absolument typique et plus ou moins grave à l'époque où ils contractèrent leur méningite.

On est d'autant plus enclin à envisager une pareille relation qu'on a justement décrit, à la suite de la coqueluche, certaines complications nerveuses prenant la forme, par exemple,

Tableau 6.  
Résumé des symptômes offerts par les patients atteints de méningite.

Observations	Céphalées	Fievre	Symptômes neurologiques	Vomissements	Remarques
1 6 ans	Céphalées modérées qui débutent avant l'ascension de la température et qui durent environ 10 heures.	Maximum: 38° 7 Durée: 2 jours 1 2	Néant	Pas d'exagération de la tendance aux vomissements.	Reaction positive à la tuberculine.
2 6 ans	Céphalées modérées qui débutent quelques heures avant l'ascension de la température et qui durent une journée.	Maximum: 39° 5 Durée: 1 jour 1 3	Néant	Pas d'exagération de la tendance aux vomissements.	Reaction negative à la tuberculine.
3 7 ans	Légère céphalée qui débute quelques heures avant l'ascension de la température et qui dure une bonne journée.	Maximum: 39° 3 Durée: 2 jours	Néant	Pas d'exagération de la tendance aux vomissements.	Reaction negative à la tuberculine.
4 20 mois	Manifestement grognon, difficile et quelque peu abattu pendant une bonne journée; cet état débute quelques heures avant l'ascension de la température.	Maximum: 39° 4 Durée: 1 jour 1 2	Néant	Pas d'exagération de la tendance aux vomissements.	Reaction positive à la tuberculine.
5 13 mois	Grognon et de mauvaise humeur, difficile à nourrir et quelque peu souffrant durant les deux jours précédant l'ascension de la température.	Maximum: 39° 5 Durée: 2 jours	Néant	Pas d'exagération de la tendance aux vomissements.	Reaction negative à la tuberculine.
6 11 mois	Mauvaise humeur évidente, s'accompagnant d'une alteration de l'état général, pendant environ 36 heures avant l'apparition de la fièvre.	Maximum: 39° 3 Durée: 2 jours	Néant	Pas de vomissements.	Reaction negative à la tuberculine.
7 2 ans et 11 mois	Excessivement criard et méchant pendant 1 ou jours, il prend souvent sa tête entre ses mains. Cet état débute un jour avant l'apparition de la fièvre.	Maximum: 39° 3 Durée: 1 jour 1 2	Néant	Pas d'exagération certaine de la tendance aux vomissements.	Reaction negative à la tuberculine.

d'encéphalites, d'encéphalo-méningites ou même de méningites séreuses isolées.

Au début, j'avais effectivement envisagé la situation à ce point de vue. En ce faisant, je m'appuyais notamment sur un travail de BAYER, paru en 1935, et se référant aux conditions du liquide cérébrospinal dans la coqueluche, en l'absence de toute complication apparente du côté du système nerveux, travail qui est fondé sur une série fort importante et ne comptant pas moins de 102 enfants examinés une ou plusieurs fois. A l'aide de cette série BAYER montre que, dans un grand nombre de cas, il existe des anomalies du côté du liquide cérébrospinal sous forme d'élévation de la pression, d'augmentation du nombre des cellules et de réactions pathologiques pour l'albumine; tantôt un de ces symptômes est le seul présent, tantôt on en voit deux ou trois se combiner ensemble.

Le travail en question provenait de la Clinique de DEGWITZ, mais DEGWITZ en a fait plus tard la critique et, à cette occasion, il a tout d'abord signalé que la série n'était pas absolument pure. Dans son travail, BAYER déclare, en effet, que, pour les coqueluches non compliquées (dépourvues de complications du côté du système nerveux central), 50 % des patients présentent une augmentation pathologique du nombre des cellules (plus de 10 cellules par 3 c. c.) et 18 % une réaction incontestablement positive de PANDY ou de NONNE. Or, DEGWITZ, dans son étude critique sur cette même série, et dans laquelle il rejette un grand nombre d'observations comme n'étant pas pures, déclare que, pour la coqueluche non compliquée, une légère augmentation du nombre des cellules ne se montre que dans 11 % des cas et une réaction indubitablement positive de PANDY qu'une fois seulement sur 78 enfants.

Dans sa réponse aux critiques de DEGWITZ, BAYER convient qu'un de ses patients offrait des signes de complication cérébrale et qu'il doit, par conséquent, être exclu de sa série. Il s'agissait, dans ce cas, d'un enfant de quatre mois dont le liquide cérébrospinal contenait 54 cellules par 3 c. c. et don-

nait des réactions pathologiques pour l'albumine; ce cas fut placé par inadvertance dans le tableau comprenant les coqueluches dépourvues de complications neurologiques. Mais, pour le reste de la série, il s'agirait d'enfants atteints de coqueluche et n'offrant aucune complication apparente du côté du système nerveux.

Dans cette série BAYER indique des valeurs cellulaires qui sont parfois extrêmement élevées: 270, 119, 99, 84 et 77 par 3 c. c., pour citer seulement quelques-uns des chiffres les plus considérables. Il fait ressortir que, dans la coqueluche ne s'accompagnant pas de symptômes provenant du système nerveux central, on peut trouver des modifications du liquide spinal qui sont aussi accusées que celles qu'on avait décrites jusqu'ici dans les coqueluches s'accompagnant de complications neurologiques. Son travail ne donne pas une analyse bien détaillée des observations faisant mention d'anomalies pathologiques du liquide spinal. Il n'en subsisterait pas moins ce fait que, même avec les coqueluches dont les complications n'ont pas un caractère neurologique, nous devrions nous attendre à rencontrer des altérations pathologiques du liquide spinal.

Ainsi que je l'ai dit plus haut, en même temps que d'autres recherches sur la clinique de la coqueluche, j'ai pratiqué des ponctions lombaires aussi bien chez les enfants qui se trouvaient à la phase exempte de complications que chez ceux qui se trouvaient à la phase des complications. Au début, ces ponctions lombaires étaient pratiquées dans la seule intention de nous orienter. Mais, une fois que j'eus observé l'épidémie nosocomiale de méningites que relate le présent travail, la question me sembla d'une telle importance que je crus utile de publier mes résultats: d'autant plus que les recherches effectuées sur les patients de notre épidémie ne me permettaient pas de confirmer les données de BAYER. Comme, en ce qui concerne la manière d'envisager l'étiologie de nos méningites, les résultats de ces recherches ont une valeur très grande, je vais les exposer avec quelque détail.

Mes examens du liquide céphalo-rachidien portèrent sur des



coquelucheux de différents âges: tantôt durant la phase non compliquée (33 cas avec 41 ponctions), tantôt durant la phase marquée par des complications diverses, mais non neurologiques (15 cas avec 16 ponctions). Je n'ai pu constater une différence positive entre le groupe des coqueluches non compliquées et celui des coqueluches compliquées. D'autre part, mes résultats s'accordent bien avec ceux que donnent les examens du liquide cérébrospinal chez les sujets bien portants des mêmes âges. Le tableau 7 présente une vue d'ensemble des résultats de ces recherches.

Ces recherches sur le liquide cérébrospinal et leurs résultats rendent donc assez peu vraisemblable que l'état pathologique dont j'ai donné plus haut la description puisse être considéré comme une méningite due à l'infection génératrice de la coqueluche. Toutefois on ne peut leur accorder la valeur d'une preuve absolument irréfragable.

Par contre, la brusque apparition de l'épidémie, sous une forme nosocomiale typique, en un laps de temps parfaitement bien limité, dans un service hospitalier clos, me paraît être une circonstance d'une valeur décisive. Une semblable éclosion est en désaccord avec l'hypothèse d'une méningite para-infectieuse engendrée par l'infection spéciale à la coqueluche. Ni avant ni après cette épidémie nous n'avons rencontré, chez les sujets hospitalisés pour coqueluche à l'Hôpital des Epidémies, des exemples similaires de méningite.

Contre l'hypothèse d'une méningite para-infectieuse due à la coqueluche il est encore permis de faire valoir cette circonstance que les symptômes méningitiques ne se montrèrent pas à une phase déterminée de la coqueluche, ainsi qu'il ressort du tableau 8, et, de plus, que l'apparition de la méningite n'eut aucun rapport avec le degré de gravité de la coqueluche: on la vit apparaître aussi bien dans les formes légères que dans les formes graves de la coqueluche.

Si nous cherchons maintenant quelque autre étiologie pour cet état morbide, nous pouvons soutenir tout d'abord, non sans une assez forte conviction, qu'il ne put être causé par quelque-une des bactéries se rencontrant habituellement dans

Tableau 7.

Constatations faites sur le liquide cérébrospinal des patients atteints de coqueluche sans complications neurologiques.

		Groupe I Coqueluche non compliquée	Groupe II Coqueluche avec compli- cations non neu- rologiques	Groupes I et II réunis
Aspect du liquide		Limpide, incolore	Limpide, incolore	Limpide, incolore
Pressions en centimètres d'eau.	Minimum	6	9	6
	Maximum	16	15	16
	Moyenne	11.7	11.3	11.5
Nombre des cellules pour 18 c. c.	Minimum	0	0	0
	Maximum	6	9	9
	Moyenne	$1.34 \pm 1.56$	$2.60 \pm 2.60$	$1.53 \pm 1.89$
Taux du sucre en mgr. % dans le liquide cérébrospinal.	Minimum	31	37	31
	Maximum	95	81	95
	Moyenne	63.0	57.5	60.3
Glycémie en mgr. %.	Minimum	80	86	80
	Maximum	180	149	180
	Moyenne	105.1	105.4	105.3
Rapport du sucre du liquide cérébrospinal au sucre du sang 81 Ss.		0.60	0.55	0.58
Réactions de l'albumine.		Négatives	Négatives sauf pour un enfant ponctionné dans un état d'abattement profond à la suite d'une infection par le bacille paratyphique.	Négatives
Cultures bactériologiques du liquide cérébrospinal		Les cultures demeurent stériles.	Les cultures demeurent stériles.	Les cultures demeurent stériles.

Tableau 8.

Epoque d'apparition de la méningite par rapport à l'évolution de la coqueluche.

Observations	Semaine d'existence de la coqueluche
1	3 <sup>e</sup>
2	5 <sup>e</sup>
3	7 <sup>e</sup>
4	9 <sup>e</sup>
5	11 <sup>e</sup>
6	6 <sup>e</sup>
7	8 <sup>e</sup>

les méningites. Lors de chaque ponction lombaire le liquide cérébrospinal fut examiné au microscope, en des préparations extemporanées, sans qu'on réussît à faire la moindre constatation positive. On pratiqua de plus, et régulièrement, des cultures du liquide cérébrospinal sur du bouillon nutritif, de la gélose-ascite et de la gélose aux pommes de terre et au sang, d'après le procédé de BORDER-GEXCOR, et chaque fois avec un résultat négatif. De pareils résultats contredisent formellement une étiologie bactérienne. Le tableau clinique de la maladie ne s'accorde pas non plus avec ce que nous avons l'habitude d'observer dans les méningites bactériennes.

Comme cause des méningites lymphocytaires aiguës on cite nombre de maladies infectieuses différentes. Il faut également tenir compte de pareilles sources étiologiques à propos de notre série. Parmi ces maladies infectieuses la plus commune est la parotidite, autrement dit les oreillons, et nous savons depuis longtemps qu'elle peut engendrer une méningite. Nous savons aussi que la méningite peut survenir avant les symptômes provenant de la glande. Nous savons enfin que la méningite peut être le seul symptôme démontrable d'une infection ourlienne. Les conditions épidémiologiques sont, en pareil cas, décisives pour le diagnostic de méningite ourlienne. Or,

en ce qui concerne notre propre série, il n'existait aucun fait qui pût plaider en faveur d'une étiologie ourlienne. Avant et après leur méningite les enfants furent hospitalisés dans une division spéciale de l'hôpital, sous une surveillance constante, et les renseignements obtenus n'indiquaient d'aucune manière que les enfants, avant leur admission à l'hôpital, se fussent trouvés en rapport avec des sujets atteints d'oreillons; et ces renseignements négatifs s'obtinrent aussi bien pour les coquelucheux qui contractèrent une méningite que pour les autres coquelucheux présents avec eux dans la division.

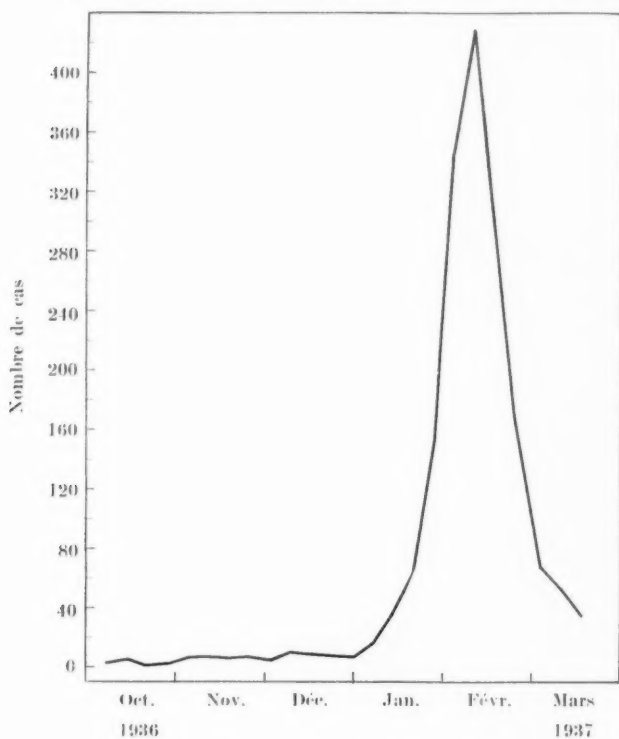
De différents côtés on mentionne l'infection grippale (influenza) comme facteur étiologique de ces types de méningite. HAGELSTAM, KRABBE et d'autres voient dans les méningites un effet du virus de l'influenza, lequel aurait une tendance à se manifester sous forme d'une encéphalite ou d'une méningite, surtout en cas d'infections légères. BURKHARDT et KOLLARITZ admettent également, de même que plusieurs autres observateurs, un lien entre les méningites aiguës lymphocytaires et l'infection grippale.

Mes observations ne fournissent aucun argument qui nous permette de tabler directement sur la grippe comme facteur étiologique. Il est certain qu'à Stockholm, en les derniers mois de l'année 1936, il se produisit quelques cas d'influenza, mais ce fut seulement au milieu de janvier 1937 que ces cas devinrent suffisamment nombreux pour qu'on fût en droit de parler d'épidémie. Ce fut également à cette époque qu'on créa un service spécial pour les grippés à l'Hôpital des Epidémies de Stockholm. Le fait ne se produisit donc qu'un mois environ après le début de l'épidémie de méningite étudiée dans le présent travail. Le diagramme 3 montre le développement chronologique des cas de grippe à Stockholm; on voit ainsi que notre épidémie de méningite apparut en un moment où il ne se produisait que des cas isolés d'influenza et qu'elle cessa avant même que l'épidémie d'influenza eût atteint son apogée.

A notre connaissance, aucun de nos patients ne s'était trouvé en rapport avec des patients ayant contracté l'influenza.

*Diagramme 3.*

Epidémie de grippe (influenza) à Stockholm. (Les données sont empruntées à la Statistique de la Ville de Stockholm).



Avant d'être atteint de méningite, aucun d'eux ne présenta, soit à son entrée à l'hôpital, soit pendant les premiers temps de son séjour hospitalier, des symptômes paraissant indiquer une infection grippale. Dans le tableau clinique de ces enfants on ne découvrait non plus aucun symptôme plaidant en faveur de l'influenza. Enfin, au cours de cette épidémie grippale, — qui atteignit son maximum pendant le mois de février, on n'observa pas une production massive d'encéphalites ou

d'encéphaloméningites, au moins en ce qui concernait les enfants.

Ainsi que l'a déjà signalé Ecoxomo, l'encéphalite épidémique peut avoir une méningite pour symptôme initial et, bien que cette encéphalite s'attaque aux adultes plus volontiers qu'aux enfants, nous sommes pourtant bien obligés de la prendre en considération comme facteur étiologique éventuel. L'expérience recueillie en temps d'épidémie nous a enseigné que, même dans les états fébriles semblant les plus inoffensifs, nous devons compter avec les formes abortives de l'encéphalite épidémique. Maintes fois de légers troubles, tels que la somnolence, le tremblement, la diplopie etc. . . , indiquent une atteinte du système nerveux. KLING et LINJENQUIST tiennent ces formes discrètes pour très communes; HOFSTADT les croit même assez générales; à l'inverse de ces auteurs, IBRAHIM nous met expressément en garde contre une évaluation exagérée de leur nombre.

Au point de vue épidémiologique, notre série ne nous donne aucune raison de compter avec cette dernière éventualité et, jusqu'à plus ample informé, elle n'en donne aucune non plus au point de vue séméiologique. A Stockholm, il ne s'est pas produit d'encéphalites épidémiques pendant les mois qui précédèrent ou suivirent immédiatement notre épidémie de méningite.

Le tableau clinique de nos patients ne contient aucun symptôme plaidant en faveur du diagnostic d'encéphalite épidémique, bien qu'à la rigueur il puisse s'accorder avec l'hypothèse d'une forme extrêmement légère de cette maladie. Nous savons cependant que la question présente ne peut se résoudre que par l'observation des patients durant une assez longue période de temps. En ce qui concerne la détermination de l'étiologie, le sort ultérieur des malades est d'une extrême importance. Ce sont en effet les symptômes secondaires, avec leur apparition tardive, qui ont une valeur décisive. Tous les enfants de notre série, ainsi que je l'ai mentionné, subirent dans la suite un examen ultérieur, à l'intention justement de rechercher s'il n'existait pas éventuellement chez eux des symp-

tômes post-encéphaliques; mais le résultat de cet examen fut constamment négatif. Toutefois, en raison de ce que cet examen ultérieur suivit relativement d'assez près la guérison, il ne convient pas d'attribuer une importance trop absolue au résultat négatif. Il n'en est pas moins extrêmement probable qu'on a le droit d'exclure l'encéphalite épidémique comme facteur étiologique des méningites de notre série.

En échange, nous avons beaucoup plus de raisons de compter avec la poliomyélite comme cause déterminante possible. En effet, durant les mois qui précédèrent immédiatement notre petite série épidémique, il se produisit, à Stockholm, un nombre relativement élevé de poliomyélites et, qui plus est, une forte proportion des patients ainsi atteints fut traitée à l'Hôpital des Epidémies. Ces cas de poliomyélite sont réunis dans le tableau 9 et le diagramme 4 en figure la répartition entre les divers mois de la période allant de mai 1936 à février 1937.

Le tableau clinique présenté par nos patients n'est pas incompatible avec l'hypothèse d'une poliomyélite qui affecterait la forme non paralytique et qui se serait arrêtée à sa première phase évolutive, celle qu'on qualifie de cérébrale ou de diencéphale (FABER). Dans notre épidémie de méningites, outre les constatations faites sur le liquide cébrospinal, il existait, comme symptômes, de la fièvre et des céphalées. Or, ces deux derniers symptômes sont des plus communs dans la poliomyélite et, ce qu'il importe encore plus de noter, ils peuvent être même les seuls symptômes de la maladie en cause.

Chez nos petits malades, ces symptômes furent de courte durée (la fièvre dura de un jour et demi à deux jours et demi et les céphalées durèrent une dizaine d'heures, soit une bonne journée). Mais cette brièveté s'accorde aussi avec l'hypothèse d'une poliomyélite, dans laquelle, en effet, les symptômes du premier stade peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours.

Les constatations faites sur le liquide spinal de nos patients se trouvent également d'accord avec ce qui s'observe dans la poliomyélite. Plus de la moitié des cas de celle-ci

Tableau 9.

Poliomyélites survenues à Stockholm et traitées, pendant l'année 1936, à l'Hôpital des Epidémies de Stockholm.

Classement des cas	Sexe	Groupes d'âge							Total
		0—1 an	1—4 ans	5—9 ans	10—14 ans	15—19 ans	20—29 ans	après 30 ans	
Poliomyélites avec symptômes ataxiques	M						1		1
	F						1		1
Poliomyélites avec paresthésies déces exceptés	M	2	2	8	7	2	9	8	38
	F		3	8	5	7	7	3	33
Déces	M				2	5	3	1	11
	F		1		1		1	2	5
Formes abortives <sup>1</sup>	M		5	2	4	2	5	3	21
	F		1	2	3	1	3	4	14
Poliomyélites certaines									124
Cas douteux	M			1	1	1			3
	F		2	1	1			1	5

Abréviations:

M = masculin.

F = féminin.

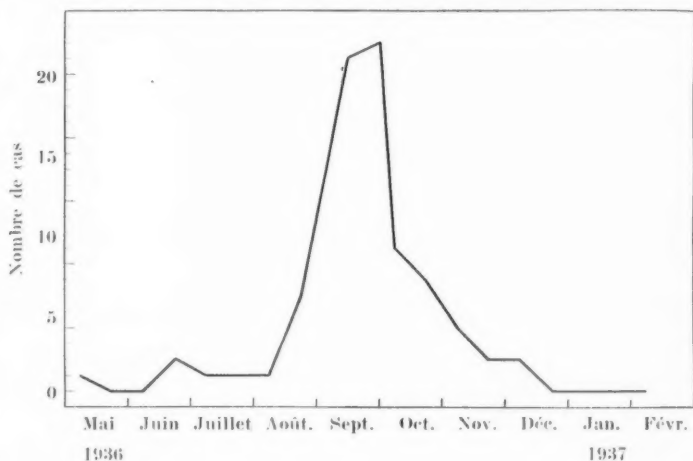
donnent habituellement une teneur de 50 à 100 cellules par c. c. Les cellules qui prédominent sont généralement des lymphocytes ou de grands mononucléaires, bien que le pourcentage

<sup>1</sup> Tous les patients atteints de formes abortives, sauf deux, présenteront des symptômes fort accusés de méningite. Chez les deux patients faisant exception à cette règle les symptômes de méningite étaient insignifiants ou douteux.



*Diagramme 4.*

La poliomyélite à Stockholm. (Les données sont empruntées à la Statistique de la Ville de Stockholm).



des polynucléaires puisse être le plus élevé, en particulier durant quelques-uns des premiers jours. Dans la poliomyélite la teneur en albumine est généralement, mais pas constamment, augmentée. Il n'y a pas de relation forcée entre la teneur en protéine et le nombre des cellules. Le taux du sucre est, en règle générale, normal, mais il peut être augmenté.

En ce qui concerne le liquide spinal des enfants de notre série, il est intéressant de relever non seulement l'augmentation constante du nombre des cellules et le résultat positif des réactions visant l'albumine, mais aussi le stade très précoce de la maladie auquel survinrent ces deux symptômes. Ainsi qu'il ressort du tableau 3, deux enfants subirent une ponction lombaire dès le jour où ils tombèrent malades, deux autres la subirent le lendemain; deux enfin la subirent respectivement deux et trois jours après le début de la méningite. Même dans les deux cas où j'eus l'occasion de pratiquer la ponction

exactement le jour où se déclara la méningite, — et, dans l'un d'eux, avant qu'il se fût produit une élévation de la température, alors que l'enfant s'était uniquement plaint d'avoir mal à la tête depuis environ quatre heures, — on constatait déjà les altérations précitées du liquide cébrospinal. Dans les trois cas où la ponction se pratiqua respectivement deux et trois jours après le début de la méningite, on trouvait, par rapport aux cellules mononucléaires, un pourcentage qui déjà s'élevait à 90 pour l'un, à 100 pour les deux autres. Ce résultat peut étayer l'opinion, fort admissible, qu'on aurait sans doute rencontré une augmentation du nombre des cellules alors même que les ponctions auraient été opérées à un stade notablement plus précoce de la maladie.

Si donc on admettait que, chez nos patients, il s'agissait d'une poliomyélite, la particularité qui vient d'être signalée me paraîtrait certainement peu favorable à ce diagnostic. NISSEN, pour cette forme qu'il qualifie d'*epidemic form* (signes cliniques évidents d'irritation méningée, raideur de la colonne vertébrale, rigidité légère de la nuque), par conséquent pour une forme beaucoup plus avancée de la maladie que ce n'était assurément le cas chez mes patients, nous apprend que l'augmentation du nombre des cellules dans le liquide cébrospinal présente des variations très capricieuses. En règle générale, NISSEN opérait ses ponctions au troisième ou quatrième jour après l'apparition des symptômes aigus, puis il les répétait, le plus habituellement, à trois ou quatre jours d'intervalle. La limite supérieure des valeurs normales est estimée par lui à 9 cellules seulement par 3 c. c. Quelques patients, il est vrai, donnaient déjà des valeurs supérieures à cette limite durant leur période fébrile, mais souvent la ponction lombaire révélait uniquement l'augmentation de la pression sans autres altérations. Dans un grand nombre de cas, non seulement légers, mais graves aussi, NISSEN ne put découvrir la moindre altération du liquide cébrospinal. Et ceci, bien qu'il eût opéré de nombreuses ponctions, chaque jour ou tous les deux jours, durant une période de dix à quatorze jours. En règle générale, ces recherches se pratiquèrent chez les frères ou

soeurs des patients qui offraient le même tableau clinique que celui tracé par NISSEN, mais chez lesquels on rencontrait une pléiocytose certaine du liquide cérébrospinal dès la première ponction.

Dans notre série il s'agit exclusivement d'enfants, une circonstance qui se trouve d'accord avec l'idée d'une poliomyélite, car cette affection présente d'ordinaire une très grande fréquence aux âges compris entre deux et six ans.

L'épidémie qui constitue notre série répond à la période comprise entre le 9.12.36 et le 21.1.37. C'est une époque de l'année où la poliomyélite est relativement rare, bien qu'elle ne fasse pas alors entièrement défaut. Cette circonstance néanmoins est plutôt défavorable que favorable à ce diagnostic.

L'apparition typiquement épidémique et nosocomiale d'une série de méningites dans un service de notre hôpital, étant donné que 7 patients y contractèrent la maladie l'un après l'autre en l'espace de six semaines, est encore une circonstance capable de s'opposer au diagnostic de poliomyélite. Dans une même famille, en effet, la poliomyélite s'attaque bien rarement à plus d'un de ses membres à la fois et les cas dans lesquels la maladie se développe avec évidence à la suite de contacts sont d'une rareté frappante. Mais on sera peut-être enclin à penser que, dans nos observations, la coqueluche dont les enfants étaient atteints joua le rôle de facteur prédisposant à l'égard de la méningite. Toutefois, si la supposition était exacte, on serait en droit de s'attendre à ce que la complication méningée eût pris, dans quelques cas au moins, une évolution ultérieure d'un caractère plus grave.

Plusieurs épidémies familiales de poliomyélite ont été décrites dans la littérature médicale (en Suède, notamment, par BERGMAN, l'an dernier). Comme exemples de l'épidémie de poliomyélite de l'année 1934, BERGMAN cite une petite épidémie survenue dans un asile d'enfants et comprenant 4 cas, tous les quatre s'accompagnant de parésies, et une épidémie familiale, dans laquelle le père et un nourrisson furent atteints de poliomyélite avec des parésies; la mère, par contre, eut une poliomyélite sans parésies. Plusieurs de ces épidémies fa-

miliales ont un caractère bien frappant: elles éclatent avec la brusquerie d'une véritable explosion. Pratiquement parlant, c'est seulement dans les épidémies que la maladie s'en prend à plus d'un membre de la même famille. Si plusieurs membres d'une même famille tombent successivement malades, c'est que dans la plupart des cas, ils furent infectés en dehors de leur foyer, car, lorsque l'infection envahit une même famille, ses victimes tombent d'ordinaire malades toutes à la fois ou dans les cinq premiers jours (LAVINDER, FREEMAN et FROST; NISSEN).

Par ailleurs, en échange, on trouve des exemples de ce genre: sur 2 070 personnes exposées à l'infection, il y en eut seulement 14 à contracter une poliomyélite (RANKIN) et, sur 622 cas de poliomyélite, il n'y en eut que 8 dans lesquels on put démontrer des relations avec un autre patient atteint de poliomyélite (ROOT). Enfin, dans les personnels hospitaliers, le développement de la poliomyélite par contact est relativement rare, bien qu'il soit plus fréquent que dans le reste de la population (STEWART; KESSEL, HOYT et FISK).

Contre la poliomyélite me semble aussi plaider, jusqu'à un certain point, cette circonstance qu'en aucun cas, abstraction faite des céphalées initiales et des modifications relevées du côté du liquide cébrospinal de nos patients, on n'observa chez aucun d'entre eux des symptômes, même les plus légers, du côté du système nerveux. C'est ainsi, par exemple, qu'il n'y en eut pas un seul à présenter des parésies. Il est bien vrai que les poliomyélites dans lesquelles les lésions ne sont pas suffisantes pour entraîner des paralysies semblent constituer la forme de beaucoup la plus commune de la maladie. Toutefois, le pourcentage que donne cette catégorie de poliomyélites est inconnu ou évalué de manières fort différentes; d'après DAVISON, il varie, suivant les auteurs, de 10 à 86 %.

NISSEN fait observer que, durant la dernière épidémie de poliomyélite en Danemark, les paralysies furent également rares et même plus rares que les paralysies consécutives à la diphtérie. Dans le pourcentage des cas ne s'accompagnant pas de paralysies on comprend à la fois ceux qui s'arrêtèrent au pre-

mier stade de la poliomyélite, stade qu'on qualifie de cérébral, et ceux qui le franchissent pour ne s'arrêter qu'au second, celui qu'on appelle le stade postérieur (FABER). Des données numériques sur le nombre des patients qui en restent au premier stade, c'est à dire qui n'offrent pas de paralysies, et sur le nombre de ceux qui arrivent au second stade ne semblent pas exister.

Si l'on suppose que notre épidémie de méningites fut de nature poliomyélitique, on est forcé d'admettre que la poliomyélite s'était arrêtée au premier stade de son évolution. En effet, chez aucun des enfants, nous n'avons pu découvrir quel que symptôme caractérisant le second stade de la poliomyélite (douleur et sensibilité locales, raideur de la nuque, rigidité spinale, présence des signes de KERNIG ou d'OFFENHEIM, exagération des réflexes tendineux etc. . .). Le pourcentage que nous avons indiqué tantôt, pour les cas non paralytiques de la poliomyélite, devrait être évalué infiniment plus bas, si, dans le calcul, on tenait uniquement compte des cas appartenant au premier stade, ceux par conséquent dont le tableau clinique rappelle celui de nos observations. Ainsi qu'il ressort du tableau 9, sur les 124 patients qui furent traités pour poliomyélite à l'Hôpital des Epidémies de Stockholm, en 1936, et qui étaient tombés malades à Stockholm, il en est deux tout au plus qui relèvent du premier stade et ce chiffre est même des plus douteux. Dans ces deux cas les symptômes méningitiques étaient insignifiants ou incertains, bien que, chez ces deux patients, le nombre des cellules du liquide spinal fût augmenté. Tous les autres cas appartiennent au deuxième stade. Ces chiffres n'ont pourtant et bien naturellement qu'une valeur limitée.

En premier lieu, le nombre des malades traités pour cause de poliomyélite est incontestablement bien faible; en second lieu, malgré la vigilance spéciale dont les médecins firent preuve durant l'épidémie, ce nombre représente surtout les patients qui offraient des symptômes certains de poliomyélite et qui, naturellement, étaient ceux qu'on envoyait à l'Hôpital

des Epidémies. Toutefois, chez plusieurs de ces derniers nous ne pûmes découvrir aucun symptôme de polomyélite.

Il semble néanmoins peu probable que 7 patients soient tombés malades l'un après l'autre, sans qu'aucun d'eux n'ait franchi le premier stade. De plus, on a fait valoir de différents côtés que les formes non paralytiques sont plus communes chez les enfants un peu âgés et les adultes (BREMER). Même si l'on tient compte de la saison et des opinions émises en divers milieux, à savoir que la forme immunisante non paralytique pourrait être commune en hiver (AYCOCK etc. .), et si l'on invoque cette circonstance que les épidémies estivales sont rares dans les territoires où des cas sporadiques se sont produits au cours de l'hiver précédent, il est néanmoins douteux que, dans nos observations, il se soit agi de poliomyélite, quand ce ne serait que sous la forme subclinique et silencieuse de cette maladie.

Les tentatives, plus haut mentionnées, d'inoculation au singe ne fournissent non plus aucun appui au diagnostic de poliomyélite.

L'absence de relations directes avec des malades atteints de poliomyélite, absence qui était le cas de nos patients, n'a pas en soi une bien grande importance, car elle ne prouve rien ni pour ni contre.

Ainsi donc, bien qu'une genèse poliomyélitique paraisse peu vraisemblable chez les enfants de notre série, nous ne pouvons cependant rejeter formellement une pareille éventualité.

Une manifestation morbide qui, en l'espèce, mérite une sérieuse attention est la méningite aiguë lymphocytaire. Une éclosion massive de méningites bénignes, étiologiquement obscures, mais si nombreuses qu'on alla jusqu'à parler d'une épidémie, s'observa pour la première fois à Paris entre 1910 et 1913. On les interpréta comme des formes non paralytiques de la poliomyélite. De 1922 à 1924, ces sortes de méningite se montrèrent en nombre relativement considérable dans les pays scandinaves.

WALLGREN fit de ces méningites un groupe morbide indé-

pendant sous le nom de méningites aiguës aseptiques. A cette occasion, il indiquait les critères suivants:

- 1) Début aigu avec des symptômes méningitiques bien nets.
- 2) Du côté du liquide spinal, altérations méningitiques variant entre une augmentation insignifiante des cellules mononucléaires et un trouble du liquide spinal par le fait des leucocytes.
- 3) Stérilité du liquide spinal, aussi bien à l'examen direct qu'en cultures.
- 4) Évolution relativement courte, bénigne et dépourvue de complications.

5) Absence d'étiologie démontrable, sous forme aussi bien d'affections locales que d'affections générales.

6) Absence de relations épidémiologiques avec des maladies infectieuses capables de provoquer des méningites.

WALLGREN présume qu'il s'agit d'une maladie infectieuse *sui generis* et il la sépare des méningites secondaires à la poliomyélite, à l'encéphalite épidémique, à la fièvre typhoïde etc. . . Il s'agit d'une maladie infectieuse des méninges, maladie qui prend parfois un caractère épidémique et dont le tableau clinique, en des localités et des circonstances différentes, est tellement uniforme qu'on a de bonnes raisons pour supposer qu'il s'agit partout d'une seule et même maladie. D'après l'expérience recueillie jusqu'ici, la maladie ne semble pas liée à une maladie infectieuse déterminée parmi celles qui nous sont connues. Il est possible qu'il s'agisse d'une maladie infectieuse indépendante du système nerveux central, manière de voir à laquelle on s'est rallié de différents côtés. La question de l'étiologie de cet état morbide fut pourtant l'objet d'amples discussions et, on peut le dire d'un mot, toutes les maladies capables de provoquer des méningites furent passées en revue à cette occasion. C'est la poliomyélite et l'encéphalite épidémique qui furent le principal objet de ces discussions.

Dans les publications médicales des toutes dernières années, principalement en Amérique, les auteurs ont émis l'opinion que, le syndrome ayant été soumis à des études si approfondies et si bien décrit en tant de travaux, on a quelque

droit de le regarder comme une entité clinique autonome. Après les débats sur l'interprétation du tableau clinique, la question atteignit son maximum d'intérêt avec la découverte d'un virus qui est peut-être le générateur de la maladie. Les virus qui furent isolées aux Etats Unis et en Angleterre par quatre groupes différents d'observateurs (ARMSTRONG et LILLIE; TRAUB; RIVERS et SCOTT; FINDLAY, ALCOCK et STERN) semblent en effet très étroitement apparentés. Un peu plus tard, en France, LÉPINE et SAUTTER ont, à leur tour, isolé un virus qui, comparé à ceux qu'on avait trouvés aux Etats Unis et en Angleterre, présente avec eux une extraordinaire similitude.

Si nous revenons maintenant aux observations de notre épidémie et si nous les discutons surtout au point de vue des caractéristiques établies par WALLGREN pour la méningite aiguë aseptique, nous relevons les particularités suivantes:

Dans nos observations, le début fut toujours aussi aigu qu'on peut le concevoir. A titre d'exemple citons simplement les observations 2 et 3. Dans l'obs. 2, il s'agit d'un petit garçon de 6 ans qui un jour, à une heure précise, commence à se plaindre de maux de tête, alors que, les jours précédents, il n'éprouvait absolument aucun malaise en dehors des symptômes, du reste fort modérés, de sa coqueluche. Quand les maux de tête débutent, la température est de  $37^{\circ}1$ . Quelques heures après leur apparition, la température atteint déjà  $39^{\circ}5$ . L'obs. 3 concerne une fillette de 7 ans qui n'a pour toute manifestation morbide que des symptômes très légers de coqueluche. Cette enfant était jusque là parfaitement vaillante et animée; elle avait l'habitude de demeurer assise toute la journée et s'amusait dans son lit, sans éprouver le moindre malaise. Un matin, à la visite de huit heures, on la trouve encore dans le même état, c'est à dire dans un état très satisfaisant: sa température est de  $37^{\circ}3$  et, comme d'habitude, elle a fort bien déjeuné. Or, le même jour, à dix heures, elle commence à se plaindre de céphalées; elle est encore afébrile, mais, quelques heures plus tard, sa température s'élève à  $39^{\circ}3$ . Dans nos autres observations les débuts de la maladie furent analogues.



Pour les méningites lymphocytaires un début brutal est une règle ne souffrant que très peu d'exceptions. Une ascension aiguë de la température, en même temps que des maux de tête et parfois des vomissements, le tout s'accompagnant de douleurs abdominales, sont très souvent les premiers symptômes de cette catégorie de méningites.

Dans les méningites lymphocytaires aiguës la tableau clinique est celui d'une franche méningite. Parmi les symptômes fonctionnels la céphalalgie est le plus constant. Elle est souvent violente et diffuse; durant la nuit, elle est plus intense et cause de l'insomnie. La rachialgie est aussi un symptôme très commun, mais pourtant un peu moins fréquent que la céphalalgie. De même, les vomissements sont habituels; ils commencent souvent avec le début de la maladie et sont d'un caractère discret.

L'examen clinique révèle des signes fort nets de méningite. C'est ainsi que la raideur de la nuque est de règle et ne fait qu'exceptionnellement défaut. Le signe de KERNIG fait suite à la raideur de la nuque, mais il est moins constant que ce dernier symptôme et souvent aussi plus tardif.

En règle générale, les symptômes généraux sont très modérés. Dès le premier ou le second jour, la fièvre peut atteindre de  $39^{\circ}$  à  $39^{\circ}5$ ; la durée en est extrêmement variable (de quatre à dix jours au plus). Souvent on observe de l'apathie et de la somnolence; par contre, il ne se produit pas de troubles de la conscience. L'état général se maintient presque toujours bon.

Si l'on vient maintenant à supposer que les faits observés par nous se rangeaient dans ce groupe morbide, il faut reconnaître qu'ils représentaient des formes extrêmement légères de la maladie. Il existe aussi, incontestablement, des formes frustes de la méningite lymphocytaire aiguë. L'appellation qui leur convient le mieux est celle de formes subcliniques ou anatomiques (LESNÉ et BOQUIEN), pour marquer leur différence d'avec les formes cliniques s'accompagnant de symptômes prononcés ou, tout au moins, nettement reconnaissables de méningite.

A ce propos, une observation de la série de WALLGREN est particulièrement intéressante: Un petit garçon de cinq ans et demi tombe malade en se plaignant de maux de tête, puis il devient apathique et refuse de se nourrir. Par la suite, il donne l'impression d'être gravement atteint. Au quatrième jour de sa maladie, il a des vomissements et l'apathie devient plus prononcée. A son admission à l'hôpital, au cinquième jour de la maladie, il est exempt de symptômes subjectifs, parfaitement conscient et n'offre pas les moindres symptômes de méningite. Malgré cette heureuse évolution, la mère, qui avait antérieurement perdu un enfant de méningite, craignait qu'il ne s'agît encore de la même maladie. On exécute donc une ponction lombaire dans la seule intention de la tranquilliser. Du point de vue symptomatique, en effet, il ne semblait pas qu'il y eût des raisons pour entreprendre une exploration de ce genre. Or, le liquide spinal de cet enfant contenait pourtant 100 lymphocytes par centimètre cube.

Par conséquent, le fait que, chez aucun de nos patients, il n'existait le moindre indice clinique d'une méningite ne constitue certainement pas un argument décisif contre l'hypothèse d'une méningite lymphocytaire aiguë, affection regardée maintenant comme une entité clinique. D'autre part, cette absence des signes cliniques d'une méningite me semble devoir être prise en très sérieuse considération. A l'inverse de la poliomyélite, dans laquelle l'intensité des symptômes et le degré de gravité de la maladie varient notablement d'un cas à l'autre, la méningite lymphocytaire aiguë fait preuve d'une grande homogénéité dans sa symptomatologie. Ceci étant, il me semble extrêmement singulier que des cas aussi nombreux que les nôtres apparaissent successivement dans un unique service hospitalier et de telle sorte qu'on puisse parler d'une épidémie, sans cependant que les symptômes, même chez un seul patient, nous aient suggéré l'idée que nous étions en présence d'une maladie des méninges. Ce fut seulement à la faveur d'une circonstance accidentelle (exécution systématique de ponctions lombaires chez des patients atteints de coqueluche) qu'il me fut possible de mettre en évidence le processus mor-

bide qui évoluait du côté des méninges et, dans la suite, grâce à l'expérience acquise, de porter la diagnostic chez les nouveaux patients touchés par l'épidémie.

Dans la méningite lymphocytaire aiguë, la modification la plus importante du liquide spinal est, sans contredit, l'augmentation du nombre des cellules. Cette augmentation est d'ordinaire un signe très précoce: elle apparaît dès la manifestation des premiers symptômes, par conséquent, dès les premières heures de la maladie. Il est très rare qu'on ne la voie survenir que plus tard. Elle persiste généralement jusqu'à ce que tous les symptômes de la maladie aient disparu: elle est donc à la fois le premier symptôme à se montrer et le dernier à disparaître. Dans la méningite lymphocytaire aiguë on trouve souvent une forte augmentation du nombre des cellules, même avec des symptômes très modérés: il y a là, entre les phénomènes cliniques et les phénomènes biologiques, une dissociation qui est habituelle dans la méningite lymphocytaire aiguë.

Ainsi que je l'ai signalé précédemment, soit en exposant nos observations, soit en discutant la question de la poliomyélite, les modifications du liquide spinal se manifestèrent de fort bonne heure dans notre épidémie: chez un de nos malades, en particulier, elles furent, selon toute probabilité, le symptôme le plus précoce qu'on aurait pu découvrir. Malgré le caractère subclinique, très bénin, des cas de notre série, ils se distinguaient tous par un liquide spinal franchement pathologique sous le rapport du nombre des cellules et de la teneur en albumine. Ces altérations du liquide spinal persistèrent longtemps après que tous les autres symptômes de la maladie eurent disparu. Le genre de cellules qui prédominait était celui des mononucléaires, exception faite des deux patients qui furent ponctionnés le jour même où ils tombèrent malades et chez lesquels les polynucléaires formaient respectivement les 62 % et les 57 % des cellules présentés. Toutes les ponctions opérées plus de deux jours après le début de la maladie montrèrent exclusivement des mononucléaires dans le liquide spinal. Chez nos malades, par conséquent, les modifications

de ce liquide s'accordent bien avec l'hypothèse d'une méningite lymphocytaire aiguë.

A la suite de chaque ponction, le liquide cérébrospinal fut examiné au microscope dans des préparations extemporanées; on le mit également en culture suivant divers procédés bactériologiques (bouillon nutritif usuel, gélose-ascite, plaques de pomme de terre avec gélose au sang, suivant le procédé de BORDET-GENGOU), mais toujours avec un résultat négatif, ce qui était de nouveau conforme au résultat qu'on obtient dans la méningite lymphocytaire aiguë.

L'évolution clinique de la maladie fut, chez nos patients, d'une durée singulièrement courte et d'un caractère fort bénin. A l'époque de notre enquête ultérieure, trois mois après la guérison, on ne découvrait aucune complication tardive. Pareil fait se laisse non moins bien concilier avec le diagnostic de méningite lymphocytaire aiguë, étant donné le bon pronostic et l'absence de complications qui distinguent cette dernière maladie (GUNTHER).

Chez nos patients on ne trouvait aucune affection locale susceptible de causer éventuellement une méningite. Par contre, tous ces enfants avaient une coqueluche plus ou moins grave l'époque où ils contractèrent leur méningite. Une idée se présente alors immédiatement à l'esprit: celle de mettre leur nouvel état morbide en relation avec leur maladie principale. C'est ce que je fis à l'origine, ainsi que ja l'ai dit. Mais le résultat de l'examen du liquide spinal chez les enfants simplement atteints de coqueluche rendit bientôt cette opinion indéfendable. Pas une seule fois, soit avant, soit après notre épidémie, nous n'avons constaté chez ces enfants, — que leur coqueluche fût simple ou compliquée, abstraction faite, naturellement, des complications neurologiques, — des altérations du liquide spinal semblables à celles des enfants composant notre série épidémique. Contre la coqueluche, en tant que facteur étiologique, plaident aussi, comme je l'ai indiqué précédemment, l'apparition typiquement épidémique, en un laps de temps déterminé, dans un service hospitalier clos et cette double circonstance que la complication méningée ne se montra

pas à une phase déterminée de la coqueluche et qu'elle n'offrit aucun rapport avec le degré de gravité de la coqueluche. Il est donc vraisemblable que la coqueluche soit à exclure en tant que cause de la méningite.

Cette épidémie de méningite avait été précédée, comme j'ai pris soin de l'exposer avec quelque détail, par une multiplication des cas de poliomyélite et suivie par une épidémie d'influenza. En ce qui concerne ces deux maladies, je renvoie à la discussion dont elles furent l'objet à propos de leurs rapports éventuels avec notre propre épidémie. Dans la discussion relative à la poliomyélite j'ai signalé que, tout en étant peu vraisemblable pour notre série, la possibilité d'une genèse poliomyélitique ne pouvait être cependant formellement rejetée. Quant à l'influenza, la situation me paraît trop claire pour qu'on soit tenté de mettre cette affection en ligne de compte à propos de l'étiologie de notre épidémie.

Notre série ne s'est pourtant pas produite à une époque de l'année où les méningites lymphocytaires aiguës s'observent le plus souvent. Ces dernières, incontestablement, se montrent en majorité durant la période estivo-automnale; mais à vrai dire, au cours d'une même année, elles offrent autant de variations par rapport aux saisons qu'elles en offrent d'une année à l'autre par rapport à leur nombre (LESNÉ et BOQUIEN).

Le fait que, dans toutes nos observations, il s'agit d'enfants peut également se concilier avec cet autre fait que la méningite lymphocytaire aiguë se montre avec une certaine fréquence dans les services d'enfants, tandis qu'elle est relativement rare dans les services d'adultes. L'âge de cinq à douze ans est indiqué par LESNÉ et BOQUIEN comme le plus habituel.

En m'appuyant sur la symptomatologie, ainsi que je l'ai dit au début du présent travail, j'ai pensé que la dénomination la plus adéquate de l'état morbide ici en cause était celle de forme subclinique de la méningite lymphocytaire aiguë; par là cependant nous ne prétendons nullement affirmer et donner pour immuablement établi que nos observations rentrent dans le cadre de cette affection, envisagée comme une entité

étiologique et clinique. Dans notre propre série, du reste, l'étiologie ne put être déterminée.

J'ai parcouru en vain la littérature médicale à ma portée pour y découvrir la description d'une épidémie de méningites offrant le même tableau clinique que celui de nos patients.

### Résumé.

Le présent travail décrit une épidémie nosocomiale de méningites dans un service réservé aux enfants atteints de coqueluche.

Cette épidémie se produisit entre le 9.12.36 et le 21.1.37; elle atteignit 7 enfants dont l'âge variait de onze mois à sept ans.

La maladie offrait un caractère subclinique. Le début en était aigu, mais l'évolution, de courte durée (deux à trois jours). Le tableau clinique présentait la plus grande ressemblance d'un cas à l'autre. Les symptômes consistaient en de la fièvre et des maux de tête.

La fièvre atteignait un maximum d'environ  $39^{\circ}$  et durait à peu près deux jours. Les maux de tête (chez les enfants qui étaient suffisamment âgés pour être capables de les signaler) précédaient la fièvre, offraient un caractère relativement léger, n'avaient pas une localisation spéciale et duraient environ une dizaine d'heures, soit une bonne journée.

En aucun cas l'examen clinique ne permit de constater la présence d'un symptôme quelconque du côté du système nerveux. On n'observa même en aucun cas le plus léger signe de méningite.

Les altérations du liquide cébrospinal, — augmentation du nombre des cellules et réactions positives de l'albumine, — apparurent de bonne heure et constamment chez tous les patients; d'autre part, elles persistèrent longtemps après que tout autre symptôme de la maladie avait disparu. Chez un patient (obs. 3) on eut l'occasion de constater que les altérations du liquide cébrospinal avaient été, selon toute apparence, le symptôme le plus précoce de la maladie.

Lors d'une enquête pratiquée trois mois après la guérison, il n'existait aucun symptôme secondaire tardif imputable à la maladie.

L'étiologie de l'affection n'a pu être établie. Tout ce qu'on peut affirmer, c'est qu'elle n'est pas de nature bactérienne.

En raison de la symptomatologie, l'auteur propose de donner à ces faits le nom de forme subclinique de la méningite lymphocytaire.

#### Indications Bibliographiques.

ARMSTRONG et LILLIE: *Publ. Health Reports*, 1934, vol. 49. — AYCOCK: Cité d'après DAVISON. — BAYER: *Klin. Wschr* 1935, t. 2, p. 1032. — : *Klin. Wschr.* 1935, t. 2, p. 1581. — BERGMAN: *Nord. Med. Tidskr.* 1935, vol. 2. — BREMER: *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* 1932, vol. 173. — BURKHARDT et KOLLARITZ: Cités d'après HOESCH, *Zentralbl. f. Inn. Med.*, 1935, vol. 56. — DAVISON: *Am. Journ. Dis. Child.*, 1936, vol. 52. — DEGWITZ: *Klin. Wschr.*, 1935, t. 2. — FABER: *Medicine*, 1933, vol. 12. — : *Science*, 1935, vol. 82. — FINDLAY, ALCOCK et STERN: *Lancet*, 1936, t. 1. — GUNTHER: *Jahrb. f. Kinderheilk.*, 1930, vol. 128. — HAGELSTAM: Cité d'après GUNTHER. — HOFSTADT: *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 1921, vol. 29. — IBRAHIM: In l'FAUNDLER-SCHLOSSMANN, *Handbuch der Kinderheilkunde*, 3<sup>e</sup> édition. — KESSEL, HOYT et FISK: *Am. Journ. Publ. Health*, 1934, vol. 24. — KLING et LILJENQUIST: *Zentralbl. f. Kinderheilk.* 1921, t. 2. — KRABBE: *Bibliotek f. Laeger*, 1929, vol. 121. — LAVINDER, FREEMAN et FROST: Cités d'après NISSEN. — LÉPINE et SAUTTER: *Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, t. 202, séance du 11 mai 1936. — LESNÉ et BOUQUIEN: *Méningites lymphocytaires curables chez l'enfant*. XXIV<sup>e</sup> Congrès fr. de Méd., Paris, 1936. — MAGNUSSON: *Acta Paediatrica*, 1937, Vol. XX. — NISSEN: *Ugeskr. f. Laeger*, 1934, vol. 96. — : *Ugeskr. f. Laeger*, 1935, vol. 97. — : *Acta Paediatrica*, 1935, vol. 18. — RANKIN: *Bull. of the North. Carolina Board of Health*, 1916, vol. 31. — RIVERS et SCOTT: *Science*, 1935, vol. 81. — ROOT: *South. Med. Journ.*, 1936, vol. 29. — STEWART: *Journ. Pediatr.*, 1933, vol. 2. — TRAUB: *J. Immun.*, 1935, vol. 29. — : *Science*, 1935, vol. 81. — WALLGREN: *Acta Paediatrica*, 1925, vol. 4. — : *Wiener Arch. f. Inn. Med.*, 1926, vol. 12. — : *Acta med. scandinavica*, 1927, vol. 65.

FROM QUEEN LOUISE'S HOSPITAL FOR CHILDREN, COPENHAGEN. (CHIEF  
PHYSICIAN: PROFESSOR SV. MONRAD, M. D.)

## Diabetic children on free diet.<sup>1</sup>

By

KNUD BOJLÉN.

In the pre-insulin days the treatment of diabetic children was a sad and miserable task. As a rule the children lived only a few weeks or months, a couple of years at the most, if the disease manifested itself before they were ten years old. *After* insulin was introduced in the therapy, the prognosis quoad vitam was far brighter, but the treatment itself was really just as depressing as previously. In general, diabetic children kept being invalids, leading a miserable life. It is only in *recent years* that the tide is changing on this point. Now, more and more pediatricians appear to be adopting more free forms of diet. Still, as yet only a few have followed the line recommended by the Breslau University Children's Clinic, which began in 1929—30 to put diabetic children on *free diet* — *i. e.*, ordinary diet of free choice without any restriction whatever. It is very interesting to notice that this principle of therapy is gaining increasing support to the views advocated nowadays by modern diabetes-theraputists.

The older views which kept stamping the treatment of diabetes even long after the introduction of insulin, are results of old theoretical considerations and excellent experimental studies that were carried on for decades, supported by clinical experiences; and it has been hard for the internists to give up or radically modify these views. It is quite true that

<sup>1</sup> Read before the Danish Pediatric Society, on April 21, 1937.



pioneers in diabetes research have now and then pointed out some practical expedients as emergency measures, but only few clinicians have dared to make use of them. As an example of such measures, mention is to be made of von NOORDEN's oatmeal diet (1902) in acidosis — the first rational therapy in severe diabetes. But the prevailing principle was: Diabetics are not capable of utilizing carbohydrates, and as loss of weight is a conspicuous and threatening symptom in severe diabetes, the required caloric supply has to be made up of protein and fat, which then are given in abundant amounts.

The next great progress was made when ALLEN and his American school established the requirement of a low caloric diet. It is true that this did not imply any additional supply of carbohydrates, but this therapy excluded the mistaken over-taxation of the intermediate protein and fat metabolism, and thus the diet was made far less acidogenic. It was the introduction of insulin, however, and thus the practical employment of hormone therapy that made a causal treatment possible, not only for acidosis, but for diabetes *per se* as an affection of the endocrine system. Recently EDMUND POLACK (1936) has formulated the principle of modern treatment of diabetes briefly as follows: »Diabetes mellitus as a *disease of the metabolism* is counteracted by a regimen, especially a diet aiming at the reproduction and maintainance of the sugar depots. Diabetes mellitus as a *lesion of the pancreas* with deficient production of insulin is treated, when necessary, with administration of insulin to the required extent. In other words, this means: High carbohydrate diet with or without insulin.

It is easy to understand that the introduction of insulin in clinical medicine was not able at once to change radically the prevailing treatment of diabetes. At first insulin was looked upon rather as the wonderful remedy by which diabetes now could be cured, not so much as the means that would allow the required supply of carbohydrates. Insulin was employed together with the traditional classical diets, and it was soon found that this combination of treatment involved

the risk of new complications that were unknown before. To the diabetes therapist and, even more so, to the general practitioner the insulin therapy in diabetes had become a very difficult and exacting task.

The introduction of diets rich in carbohydrates — as recommended by ADLERSBERG & PORGES (Vienna 1926), by SANSUM, BLATHERWICK & BOWDEN (America 1926), by SONNE (1928), OLAF BANG (Norway 1929), M. LAURITZEN (1930—33), POLACK (1933) in his competitive lectures, and by many others — put the treatment of diabetes on a new and better road. Here in Denmark, as far as I have been able to find out, SONNE was the first clinician who gave his patients (outpatients in the medical dispensary) a high carbohydrate diet — really it appears as if some of these patients were on free diet — in keeping with his view that his most important task was to improve the working capacity of the patients and make life easier for them. The procedure adopted by SONNE was dictated by an intimate knowledge of the social conditions of these patients and their working conditions. It may be that the phenomena of insulinism together with the views above concerning an abundant supply of carbohydrate will open a more free course for the treatment of diabetes — something several pediatricians and a few internists have adopted already by insisting upon a free diet, at any rate for diabetic children.

Of course, the idea of an abundant supply of carbohydrate to the diabetic patient is justified in the paediatric clinic just as well as in diabetes in general. In dealing with the child, *i. e.*, with the growing organism, which has its own particular requirements as to metabolism, we ought to follow the modern principles to the limit. An abundant supply of protein is required for the growth of the child. How *much* is required or, more properly, how *little* the child can get along on can be put down in tables no more than directions may be given for artificial regulation of the special endocrine organs in the child.

So the views on which is based the principle of free diet for diabetic children imply that *it is preferable to leave it to*

*the child's organism itself to formulate its dietary requirements.* The adoption of this therapeutic principle is based on the indisputable necessity of providing and maintaining *a normal depot of glycogen in the liver.* This alone, as is emphasized by POLACK again and again, may ensure a normal intermediate protein and fat metabolism. The prerequisite of this is a sufficient carbohydrate supply, which is thus the central feature in the principle that has been carried a step further in pediatrics through the experiments with free diet.

In the Queen Louise's Hospital for Children, from 1934 the diabetic patients have been treated with insulin but *without any dietetic restrictions whatever — apart from such restrictions as apply to perfectly normal children too.* In the case of one patient this principle has now been carried through over 6 years, but he has his own particular history that will later be discussed in detail. It must be justified to say that the free diet comes up to the views which for years have been guiding the treatment of diabetes in this hospital. A tendency in this direction may be traced in the annals of the hospital even several years back, probably somehow connected with physiological points of view but chiefly of a more emotional nature, as is easy to understand for anyone who has had occasion to follow diabetic children from their first years of life to puberty. In this connection it will be appropriate to refer to a paper by LENSTRUP read before the 4th Congress of Scandinavian Pediatricians, at Helsingfors 1927, in which he says: *«The treatment of our diabetics in Queen Louise's Hospital for Children is based on this purely human consideration: «We are not able to cure these children, so let us make their life so tolerable as possible. Let us, as far as possible, make their living conditions come close to those of normal children. Let us, as far as possible, do away with all kinds of restrictions and deprivations». To accomplish this we have been very little rigoristic in the requirements about a continuously normal blood sugar regulation and continuous absence of sugar in the urine. We have tried to approach the diet of these children as far as possible to the*

diet of normal children in the same age-classes and to limit the administration of insulin to so few injections as possible, preferably only one injection a day». (Cf. FRIDERICHSEN (1934): «The diet is to be adjusted with a view to its psychological effect on the child rather than after the numerical values of dietary tables», and «psychologically it is preferable to adjust the dosage of insulin after the diet — rather than the converse»).

LENSTRUP designates the diet as «free» or «fairly free», and this is justified in consideration of the views prevailing in those days. Nevertheless, a truly free diet was still far off, as is plainly evident from the dietary schema in those days — and also from the condition of the children. At the time of LENSTRUP's report there appeared also a paper from the Breslau University Clinic, by HEIMANN-TROSIEN & HIRSCH-KAUFFMANN, who recommended a similar method. They placed the children on a «physiological diet» and adjusted the dosage of insulin accordingly.

In 1931 STOLTE, HIRSCH-KAUFFMANN & SCHÄDRICH published their paper on restriction-free diet for diabetic children. This paper ushered in a new era in the treatment of diabetes in childhood. Subsequently, in 1933 and 1934, STOLTE has advocated his views again. He emphasizes that the dietetic treatment means a heavy mental load for the children, and he is fully convinced that even the most carefully composed diet will not correspond to the actual requirement of the children.

Naturally, STOLTE and his collaborators met with severe and ardent opposition. He states himself that there has been no want of more or less unfriendly criticism, which he understands very well since he was himself a pupil of BERNHARD NAUNYN, and he has not adopted the new course rashly, but cautiously, trying his way ahead, since the old ideas from the pre-insulin days were deeply rooted in him too. But, the more he worked with these questions, the more clear it seemed to him that *it was impossible to bridge the gap between the daily observations in the diabetes station and the previous doctrines*. He points out as something characteristic that those authors

who were best acquainted with the diabetes literature were the very ones who objected most energetically to the free diet as recommended by him and his collaborators (*e. g.*, UMBER, ROSENBERGER, VON NOORDEN, FREISEN), while many general practitioners assured him again and again that in their practice they now found the treatment of diabetes easy and simple after the Breslau method.

UMBER (1934), who speaks with enthusiasm about »das stattliche Gebäude der heutigen Lehre des Diabetes» erected through the last 6 decades, after the first stone was laid by CLAUDE BERNHARD, now pronounces his anathema: »Hinweg mit dem Unfug der »freien Kost« bei Diabetes!» and »Hinweg mit dem faulen Trost: Ein bisschen Zucker im Urin schadet nichts!«. And VON NOORDEN stated that the revolutionary ideas of STOLTE »führt zurück zu dem Leichtsinn alter Zeiten mit seinen unberechnbaren Folgen«. To this, one might object, perhaps, that most patients who had to make the choice would prefer to live in STOLTE's cabin, feeling well, being able to work and enjoy life plus VON NOORDEN's »frivolity and chancy consequences» rather than live as an invalid in UMBER's stately edifice.»

In Germany the principle of free diet has been adopted only by FRICK & MUSTERLE (1936) and ERICK MÜLLER (1937). KÄSTERMANN (1932) accepts it only in part. WEICHSEL (1934) has tried the method on some children, although he makes some theoretical objections to it, and he has seen only relatively good results in children with a moderate degree of diabetes. As yet he is not able to pronounce any final judgment as to the serviceability of the method in children with the so-called »total diabetes» and he warns against its employment in recent cases. STOLTE claims that WEICHSEL has not given sufficiently large doses of insulin.

It is in the Scandinavian countries that this method first found its ardent supporters, being adopted first in Sweden. SÖDERLING (1934, 1935, 1936) and LICHTENSTEIN (1935, 1936) are ardent advocates of the method. SÖDERLING has studied in particular the influence of the diet upon the mental con-

dition of the child and he attaches the greatest importance to the point: that the diabetic child is allowed to live as far as possible like normal children and that no unnecessary fuss is made about its abnormal condition. LICHTENSTEIN states in 1935 that at this time he has already tried out the free diet method for a couple of years, and in his teaching he consequently emphasizes that it is most desirable that diabetic children be allowed to lead a normal life on free diet with the required amount of insulin. Even at that point of time LICHTENSTEIN had about 20 diabetic children on free diet, and now his number of such patients is about 30 (private communication). Also Norwegian clinicians have adopted the free diet treatment — evidently inspired by LICHTENSTEIN. SUNDAHL (1937) mentions 20 cases to whom this treatment has been given since 1935 in the Department of Pediatrics of the Rigshospital at Oslo. The observation period for these children has been from 6 months to 1 1/2 years.<sup>1</sup>

So far the number of case reports of diabetic children on free diet has been only slight, but all the results are consistently good. Moreover, the real diabetes therapeutists differ so much in their opinions that, as SÖDERLING (1934) puts it, it is high time to give the free diet a try.

Of the diabetic children that have been under treatment in the Queen Louise's Hospital for Children altogether 16 are given free diet (Table 1). This is not a large material but most of them have been under hospital treatment also previously with diet and insulin, so that we are thoroughly acquainted with their clinical features and general condition before and after the prescription of free diet. Only 3 of these patients have been placed on free diet at the first manifestation of the disease. In most of these cases *the observation period on free diet has been 2 years or more*. Only two of these children are later being treated elsewhere; so, for that matter, they are really to be ruled out of this material. The

<sup>1</sup> *Addendum:* From a paper by RÄTHÄ in this journal, June 1937, it is evident that in the Helsinki University Clinic of Pediatrics diabetic children have been given free diet since 1934.

Table 1. Survey of Diabetic Children on Free Diet.

No.	Sex	Date of birth	Name	Diabetes ascertained in	Adm. to Queen Louise's Hosp.	Treatment with diet + insulin	Age at diagnosis of diabetes	Age at reexam. in April 1937	Treatment with free diet + insulin
1	♂	18/22	S.J.	May 1924	2 1/2-24	May 24-May 34	ca 1 1/4 yrs	ca 14 1/2 yrs	ca. 3 year
2	♂	1/3 24	J.S.	April 1925	2 1/4 25	April 25-ca 1930	" 1 1/2 "	" 13 "	" 6 1/2 "
3	♂	2/22	A.M.	Jan. 1926	3/2 26	June 26-Nov 34	" 3 1/4 "	" 14 1/2 "	" 2 1/2 "
4	♀	20/23	E.A.	July 1926	30/2 26	July 26-Sept 34	" 3 1/2 "	" 14 "	" 2 1/2 "
5	♂	1/4 25	U.A.	Feb. 1928	1 1/2 28	March 29-Sept 34	" 3 "	" 12 "	" 2 1/2 "
6	♀	2/21	R.J.	Jan. 1931	1/4 31	Oct. 31-May 34	" 9 "	" 15 1/2 "	" 3 "
7	♀	28/29	E.O.	Sept. 1931	12/9 31	Nov. 31-July 35	" 2 1/2 "	" 8 "	" 1 3/4 "
8	♀	23/22	L.B.	Jan. 1932	1/4 32	Sept. 32-Dec 34	" 10 "	" 15 "	" 2 1/4 "
9	♀	20/27	L.S.	April 1932	16/4 32	Dec. 32-Oct. 34	" 4 1/2 "	" 9 1/2 "	" 2 1/2 "
10	♀	2/31	J.L.	March 1933	2 1/3 33	March 33-Dec 34	" 2 "	" 6 "	" 2 1/4 "
11	♂	18/32	P.E.	Dec. 1933	8/4 34	Jan 34-Nov 34	" 1 3/4 "		
12	♀	10/27	B.H.	Nov 1933	1/2 34	May 34-Nov 34	" 6 1/2 "	" 10 "	" 2 1/2 "
13	♂	13/28	J.C.C.	Jan 1935	1/2 35	0	" 6 "	" 8 1/2 "	" 2 "
14	♂	29/10 25	B.K.J.	Jan 1935	20/3 36	Jan 35-May 36	" 9 1/4 "	" 11 1/2 "	" 1 "
15	♂	3/32	O.A.	July 1936	1/7 36	0	" 4 1/4 "	" 5 "	" 10 1/2 "
16	♀	28/28	E.M.	Sept. 1936	2 1/6 36	0	" 8 1/2 "		

age of these children at the time when their illness was diagnosed has been from 11 months to 10 years. At the re-examination in April 1937 these children were from 5 to 15 1/2 years old.

Before mentioning the results of this treatment it will be appropriate to say that our efforts are aimed at a good general condition and development in these children, so that they feel well, mentally and physically. The urine must be free from signs of acidosis, but no particular importance is attached to the degree of glycosuria or a high blood sugar level.

In the following I shall try to illustrate the present condition of these patients on free diet as compared to their former existence. Obviously the difference will be more striking when their present condition is looked upon against this background than if the comparison was made with children who had been treated with some of the aforementioned more modern forms of dietetic therapy.

In Table 2 an attempt is made to present the results of the treatment schematically. The left part of this table gives the findings recorded in most of these patients during the period before the free diet treatment was adopted; the right part of the table gives the findings under the free diet treatment. The important points are the questions concerning phenomena of insulinism and coma, besides the dosage of insulin. Naturally, laboratory findings give no absolutely reliable impression of how the conditions have been in general. It will be appropriate, therefore, briefly to review the case of each patient and then summarize our experiences. It is to be stated at once, however, that in the first 7 patients the free diet treatment has fulfilled all the requirements that may properly be set up and that to the rest of our children the free diet has meant a radical change for the better in their living conditions in general, so that up to the present we have reasons for being satisfied with it.

I. The first patient to be mentioned is Pt. No. 2 (Tables 1 and 2). His case is recorded in LENSTRUP's paper of 1927, p. 5: Jörgen, 13 months old, weighing 9100 g. It says that he is given a diet corresponding to 55 g. protein, 32 g. fat, and 53 g. carbohydrate; 750 calories. And LENSTRUP remarks: »Undoubtedly this diet is too rich in protein, but it is tolerated, the child is feeling well on this diet and is gaining in weight, whereas an increased supply of calories in the form of fat readily gives rise to dyspeptic phenomena, »soapy stools», nausea, vomiting, etc.» In spite of this »outrageous» diet the boy has pulled through the risks of childhood and is now 13 years old. When first admitted to the hospital, at the age of 11 months he was a nice well-developed child, measuring 73 cm. in length, and weighing 8.7 kg. The fasting blood sugar value was 316; Lohnstein 5—6 %.



Table 2. Findings in Diabetic Children before and after Institution of Free Diet Treatment.

Strict Diet + Insulin										Free Diet + Insulin									
Stress, etc.	Acidosis	Coma	24-hour output of urine	%	Sugar output in urine g. per 24 hours	Blood sugar	Insulin dosage	St. No.	Stress, etc.	Acidosis	Coma	24-hour output of urine	%	Sugar output in urine g. per 24 hours	Blood sugar	Insulin dosage	St. No.	Stress, etc.	Acidosis
(+)	+	(+)	300-1000	2-7	19-33	about 300	6-4 max. 30-40	2	—	—	—	800-1450	2.5-4.5	50-66		9-8 9-8			
(+)	+	+	640-2000	0.1-4	0-48	284-345	7-3-6	1	—	—	—	1500-1800	1.5-2.9	32-51		9-3			
(+)	+	+	1000-2000	1-5	13-51	about 300	9-6	6	—	—	—	1000-1250	3.5-4.6	42-56		11-6			
(+)	+	+	1000-1200	1-6	9-54	about 100	10-5	3	—	—	—	1150-1450	3.2-3.7	23-50	about 300	7-4			
(+)	+	(+)	700-1900	2-4	7-77	about 300	4-3	5	—	—	—	1500-2000	2.5-4.9	56-74	about 300	8-6			
+	+	+					8½-6	14	—	—	—	1000-2250	1.2-4.7	26-71	about 300	8-7			
+	—	—						15	—	—	—	500-1000	1.4-5	12-37	182	4½-5			
+	+	(+)	300-1200	1-6	30-40	up to 300	6-4½	10	—	—	—	600-2200	3.2-4.7	19-42	300-400	4-4			
+	+	(+)	1000-1500	2-4	7-65	about 500	8-5	7	+	—	—	600-1500	2.5-5.5	24-37		9-7			
+	—	—	1000-1200	0-6	0-45	up to 176	5-2	12	—	—	—	150-2200	1.2-6	6-92	about 300	4½-4½			
+	+	—	1300-2000	1-4	24-66	300	5-4	9	(+)	—	—	1000-2500	4.4-6.4	48-160		6-6			
+	+	—	700-1800	3-6	60-80	200-300	7-5	8	+	—	—	1000-3000	4.5-5	68-150		9-8½			
+	—	(+)				about 250		13	+	—	+	1000-1800	1-5	17-74	300-400	8½-7			
+	+	+					7-2-6	4	+	—	—	2000-2500	3-3.5	60-740					
(+)	+	(+)						16	—	—	—	500-7200	0-1.4	½-18	180	8-6			

Infections

November 1928  
Supp. oil med. Moxles.  
Pneumonia. Varicella.

Supp. oil med.

Moxles

Moxles Supp. oil med.  
Epithelial tissues g. high.

Epithelial tissues

Moxles.

Acidosis was present. The daily output of urine was 500—1000 c. c. He was at once given insulin; and, as mentioned, he got along well. In the course of years he has been admitted to this hospital altogether 6 times. The parents state that gradually in 1928—30, of their own accord they went on, to give the child a perfectly free diet because they knew from the hospital that the principal thing was to make the child feel well and thrive. Previously there had often been periods in which he was tired, cross, irritable and hungry; and notwithstanding the diet, the glycosuria persisted, and so did the hyperglycemia. Now, the more free the diet, the better was the condition of Jörgen. A letter from his mother, written in February 1937, is not without interest:

«Jörgen (naked) now measures 146  $\frac{1}{2}$  cm. in height and weighs 34.8 kg.

He gets insulin twice a day: at 7.45 a. m., just before he leaves for school, and at 6 p. m., just before dinner. The two daily doses are of the same size, usually 5 + 5 or 6 + 6 units, according to his requirement. These doses are adequate through the greatest part of the year; but during the summer vacation, when we are staying at the seashore, where he gets lots of exercise in the open, he usually comes down to 4 + 4 units daily, whereas he has to have 7 + 7 units when he catches a cold even though he has no fever and is not confined to bed.

Now his urine and blood are never examined for sugar; I decide myself the daily dose of insulin on the basis of my acquaintance with the appearance and the condition of the boy. One of the most reliable signs of his well-being is that he sleeps at night from 8.30 p. m. to 7 in the morning soundly and quietly, without voiding in this period. If it happens that he wakes up at midnight to void, I at once increase his dose of insulin next morning with  $\frac{1}{2}$  unit, and if he wakes more often, I increase the dosage of insulin accordingly. From my experience, the important point is to keep the dosage of insulin just as high as may possibly be tolerated without insulin shock.

In the last 7 years I have consulted our physician only three times on account of Jörgen's diabetes, and each time did the samples of his blood show too low blood sugar values. One of these instances, associated with a marked degree of indisposition that did not look like an ordinary insulin shock, led on to Jörgen's admission to the hospital on June 25, 1932. In previous years Jörgen had suffered insulin shocks not infrequently, but they were decreasing in number as the years went by. In the

last years there have been only 2 or 3 shocks, of very mild character (the last one in December 1935).

Jörgen is given ordinary diet, and I let him eat as much as he wants. Besides Jörgen, there are three adults in our house, and he positively eats more at dinner than any of us. His daily food rations are as follows: At 7,30 a. m. he gets about 250 c. c. of cocoa, made with whole milk and sweetened with crystallose and 2 slices of home-made wheatbread and 1 or 2 slices of coarse ryebread (about 80—100 g.) with butter. His school-lunch, taken at 10 a. m., consists in  $\frac{1}{2}$  pint of whole milk and 5 slices of coarse ryebread (80—100 g.) as ordinary sandwiches with margarine and meat or cheese. On his return from school, at 2,30 p. m., he gets again  $\frac{1}{2}$  pint of whole milk and 2—4 ryebread sandwiches (30—75 g.) with butter or margarine and meat. We have our dinner at 6 o'clock, two courses of ordinary wholesome food. Jörgen is allowed a portion of everything even "fruit-soup", "bread-soup" (sweet), etc. If one course is particularly poor in carbohydrate, Jörgen gets 2—4 sandwiches at bed time (8,30) as a measure against a possible insulin shock. He gets some fruit between the meals, but he does not care very much for fruit. He also gets chocolates, candy, etc. on special occasions — but, of course, only a limited amount — and then this is taken into consideration in fixing the dose of insulin. Besides, Jörgen really is very sensible, and he tells me of his own accord if there be anything in particular.

His appearance is somewhat variable. He spends a great deal of his time in the open and as a rule he has ruddy cheeks and looks healthy. But if for some reason he has to stay indoors a few days, or if on some particular occasion he gets to bed at a late hour, or if on a journey the daily schedule cannot be kept up, he becomes pale and has dark rings under the eyes. But he is always happy and satisfied, well-balanced and full of energy. In school he is getting along well with his studies, and he takes part in all games, sports and bathing, being in no way inferior to the other boys in his class. Those scratches and small wounds he has suffered now and then while playing have always healed very promptly.

During the last three years he has caught a slight cold only a few times, and last month he had a mild attack of influenza for which he was kept in bed 8 days. But from 1930 to 1933 he was seriously ill several times, once he had otitis media and nephritis at the same time. He has had measles, after which he has been very susceptible to colds, in spite of all precautions, so that in that winter he had to stay away from school for no

less than 10 weeks. Later he had chicken-pox and German measles, which he got over easily.

In comparison to other children of his age Jörgen has been somewhat slow in shedding his teeth. But his milk teeth have been perfectly sound and even though the permanent teeth look poor, none of them has yet required any filling.

Compared to other children of his age, Jörgen is somewhat delicate of build — in particular, his arms are strikingly thin, and his hands are small, while I think his feet are normal. He takes size 4  $\frac{1}{2}$  in shoes.

II. Pt. No. 1 (cf. Tables 1 and 2) entered the hospital in a precomatous condition, becoming unconscious repeatedly in the first days after admission; and he was greatly emaciated and exhausted. The fasting blood sugar value was 350. Later he has been readmitted to the hospital repeatedly in a state of unconsciousness from insulinism (sometimes in a precomatous condition); and his blood sugar concentration has always been very variable. The daily output of urine is large. Previously, any infection would mean to him a marked exhaustion. He has been admitted to this hospital altogether 7 times. Shortly after his last admission, in May 1934, he was placed on free diet, and he has been feeling perfectly well since, never feeling tired now or poorly and going to school without missing as much as one day in the last three years. When he commenced attending school after discharge from the hospital the administration of insulin was cut down from 3 injections daily to 2 injections: 7+3, later 9+3 units. He finished school in June 1936 and now he is apprentice in his father's shop (cabinet-maker).

III. Pt. No. 6 (sister of No. 1) was a long pale and thin girl when she entered the hospital, at the age of 9 years. The fasting blood sugar value was then 236, Lohnstein about 5%. The daily output of urine was about 2000 c.c. As a rule she has always been feeling fairly well, even when kept on a strict diet, but she had not infrequently periods in which she was very downhearted, tired and hungry. She had been on the border of coma a couple of times, and she had repeatedly phenomena of insulinism. She was not able to attend school more than 3 hours daily. She has been in the hospital 4 times. In May 1934 she was placed on free diet (at the same time as her brother), and she has attended her school since without missing any day. Puberty now beginning; no menses yet. The girl has continually

been getting 10+6 units of insulin daily, since February: 11+6 units. She is now attending high school where she gets on very well.

**IV.** Pt. No. 3 is a patient we know very well as he has been admitted to this hospital no less than 17 times. His blood sugar concentration has always been very variable, and for long periods he has been swinging between coma and insulinism. On the whole his condition was previously pretty sad. Since he was placed on a free diet, he is always feeling well. He gets along well in school, with fine marks, and he seldom misses a day. He sleeps well at night; like the aforementioned children, he seldom has to get up at night to void. His father, who is a public school teacher, writes me:

—Before Asger was placed on free diet, he hardly grew at all; insulin shock and signs of acidosis appeared frequently; he was very susceptible to colds; he had no stamina, so that he would tire readily; and he was nearly always hungry. His whole condition underwent such a great change to the better when he was placed on free diet that we regarded it as a great blessing. He began to grow, and now he has practically never any sign of insulinism; he is getting along better in school because he now is stronger and does not catch cold more often than other children; and when he catches a cold it is not by far so hard on him as previously. To put it briefly: he now thrives pretty near like normal children — and then, of course, it is a great benefit, economically and otherwise, to a home in which one of the children is diabetic, when the patient is allowed to take the same food as the other members of the family.\*

It is to be mentioned that both parents of the patient are intelligent and level-headed.

**V.** Pt. No. 5 is a brother of No. 4 and No. 15. He has been admitted to this hospital altogether 12 times. Previously he was swinging typically between coma and insulinism, but he was admitted only once, in 1929, in a state of unconsciousness from insulinism. He was often cross and unreasonable; he complained not infrequently of being hungry, and he was always looking for a chance to pilfer in the kitchen. Now, he has long been feeling well, attending school without getting tired, showing never any sign of insulinism and being always in bright spirits.

**VI.** Pt. No. 14 had previously been under treatment in various other hospitals and dispensaries for about 1 1/2 years before he

was referred to this hospital from a medical out-patient clinic, where he was taken to be mentally deranged, partly on account of his habitus, partly because he could not be induced to keep the diet prescribed for him. In those 1 1/2 years he was hospitalized 6 times, 3 times on account of coma which was said to have appeared either because the patient did not get enough insulin or because he did not keep the prescribed diet. He has to make the insulin injections himself. We do not know very much of the conditions in his home, his father is a sailor, usually unemployed. The mother probably has some odd jobs and she gives an impression of being somewhat simpleminded. At first the patient was cross and irritable but after he has been eating his fill for some length of time and there were no sign of acidosis, he turned out to be sociable, a good and kind little fellow, well liked by everybody in the hospital. He was admitted to this hospital in September 1936, and now he has been feeling perfectly well since November 1936; in particular, he never tires. He attends his school without missing a day, whereas previously he was absent often. (His father says: "He is feeling hundred times better now. I had a hard time making both ends meet before — it was almost impossible. In one week I had to pay no less than 18 kroner to get him carried to the hospital". The monthly income of this family, with its 5 members, is 200 kroner (about £ 10)).

**VII.** Pt. No. 15, brother of Nos. 4 and 5. He was admitted to this hospital in July 1936, and has stayed here since. The infections he has gone through, especially suppurative otitis media, for which paracentesis was performed, have not been hard on him. Now there are no subjective symptoms whatever, no tiredness or irritability. He has been gaining well in weight.

**VIII.** Pt. No. 10 was precomatous a few days after she entered the hospital. She has previously had many and rather severe attacks of insulinism. During one of her previous stays in the hospital she was characterized quite properly as being quiet and »melancholic», sometimes cross and irritable. The staff and nurses remember her very well as an irritable little thing, quite different from that winning little girl who now is everybody's pet — after she has been placed on free diet — and evidently feels perfectly well. She was given free diet on December 4, 1934, and she contracted measles on January 15, 1935, on which account she was discharged to her home. On Januari 21 she was admitted to the Blegdam Hospital (hospital for epidemic diseases)

with symptoms of insulinism; then she was sent back to us on January 25th. She was now feeling well. For some reason or other, her mother seems to have a little difficulty in managing her at home, but we have not been able to decide whether the life of the child at home is too irregular on account of too many parties, or whether the mother, who is very nervous (she has been hospitalized on account of her »nerves») fails to understand the importance of a regular life for her child. In order to follow the child for a considerable length of time, we sent her twice to the country branch of this hospital, from June to November 1935 and from May 1936 to February 1937. During her first stay in the country, the child had a very slight attack of insulinism, and she had an attack of suppurative otitis media, which did not affect her diabetic condition; during her last stay in the country she had two very mild attacks of insulinism. Both times, she has been feeling perfectly well in the country, differing in no ways from the other children there, taking the same walks, playing the same games, and so on, without any inconvenience whatever — in particular, without ever complaining of tiredness. Her appetite is never particular good. She is gaining in weight, but not regularly. She looks perfectly healthy, and she is easy to manage, being always happy. In her case the change to free diet has brought a mighty improvement mentally. In all probability there must be some special reasons why her condition is not fully satisfactory outside the hospital.

IX. Pt. No. 7 has really always been feeling fairly well, but previously she had not infrequent attacks of insulinism and sometimes initial signs of coma. After she was placed on free diet she has had actual attacks of insulinism only in September 1935 and in September 1936. On the whole she is really feeling well, but her mother states that she is always complaining of tiredness in the morning, and that she does not care to eat anything until noon. In this connection it is to be mentioned that the child is a late-comer, that the other children in the family are grown-up and that she is an uncommonly charming child who is awfully spoiled and the real »boss» at home. To illustrate this point, it may be mentioned that when we suggested to the father that the child ought to be readmitted to the hospital in order to try how she would get along on protamine insulinate, he answered: »Why — yes. We have been talking it over with Evi and she says that if it is the »new insulin» she does not mind». Her mother is very »nervous», afraid that there will come attacks of insulinism in the night without the parents noticing it. For that

matter, the mother has raised an objection to the free diet that is not so easy to refute: »In older days the child was very consistent in keeping her diet and said: 'No thanks! I am a diabetic!' if somebody offered her candy. Now she does not take her illness seriously, she eats what she likes and when she wants it». It has not been possible to explain why the child is tired in the morning. Then, the other evening, I called on her father at 10,30 — he was to do some graphic work for me — and Evi opened the door for me when I rang the bell. She never goes to bed before 11 o'clock. No wonder that she does not feel fit in the morning. It will not be unreasonable, therefore, to reckon also this child as one of those who gets along well on free diet and ordinary insulin.

X. Pt. No. 12 was really getting along fairly well on strict diet + insulin, except for an attack of insulinism now and then. After she was placed on free diet, she has gone through measles and suppurative otitis media (February 1935), diphtheria (March 1935), abscess of the thigh and varicella (July 1935), and she has got over these infections easily. On free diet she has had a few very light phenomena of insulinism, as a rule in the form of dizziness. Only in September 1936 did she have an attack of insulinism here in the hospital with convulsion lasting 3 minutes. She never complains of tiredness. She is not easy to make out; she probably lacks a little mentally. The mother is uncommonly slow and sulky, probably a little imbecile. It is the father who runs the home, and he spoils the child. She has been admitted to the hospital 7 times and it is always difficult to obtain any precise information about her. As she is said to have been rather tired lately and to have been troubled with womthing in the morning, she is now admitted again for further examination. On the whole, however, I think it is safe to say that she gets along well on free diet.

XI. Pt. No. 9 (admitted to this hospital 6 times). Apart from her complaints of hunger, the difficulty in making her keep the diet, downheartedness, periodical acidosis and attacks of insulinism, there was really nothing particular worth noting while she was kept on strict diet + insulin. Since she has been placed on free diet, she never complains of anything. As a rule she has to get up and void once or twice in the night. For a while the mother noticed that the child would sometimes wake up in the night with »insulin tiredness», as the mother puts it; after two slices of ryebread the child would be feeling well again and



go to sleep. In July 1936 she was admitted to the hospital in a precomatous condition; she had had a cold for some days when she got worse in the night, with vomiting and smelling of acetone. According to the mother's explanation, the family physician had advised to cut down the daily dose of insulin. (For that matter, it has happened several times that family physicians, according to the parents' statements have advised not to give insulin if the children had lost their appetite or were vomiting). This child gets along very well in school, and she certainly looks healthy, but the mother is not quite satisfied with her. It is to be mentioned here that the mother is an intelligent lady, but unpractical and very nervous. The father, a nice and quiet man, »has enough to do in looking out for himself» so the mother says. What Lise says, it goes. It may perhaps be of interest to hear what this mother has to say about her child:

»The change from a dietetic regimen to free diet, I may say, has cleared away the dark clouds over our home. In those years when Lise was kept on a strict diet, she undoubtedly received food enough from a theoretical point of view, but she »starved» nevertheless; she would crawl about on the floor, picking up crumbs, and she would eat from the chicken pail and from the dog's and the cat's bowl. You will understand that this gave rise to a number of concealments and lies, and that her nervous system — her natural good spirits notwithstanding — came to a serious breakdown. She still is very restless, very sensitive and very impulsive, entering into all undertakings in such a hectic state of exhilaration as is seen but seldom in truly sound children. It is a form of boyancy that borders on desperation.

In the last half year there has been a more diffuse tiredness, but I am inclined to think that this is ascribable to her nerves rather than to the disease. She has not had any infectious disease before or after the change in diet. She has phenomena of insulinism more often now than before, however, but then she is also getting a larger dose of insulin now.

In spite of all the advantages derived from this change in diet, I cannot rid myself of the idea: How do we know for sure that the organism is not overtaxed — that there is not concealed somewhere an undermining in fields we do not yet know enough about?

At times the output of urine is very large, in some instances probably due to an excess of sweets. A birthday party with chocolate and cakes with »trimmings» gives involuntary urination at night and a large output of urine — in other words: it upsets the whole thing. According to my experience, I should feel

inclined to say that it is best when the diet contains a smaller amount of sugar. In conclusion I may state that the change in diet has brought an improvement of Lise's general condition. But three drawbacks have turned up at the same time: frequent attacks of insulinism, copious and often involuntary urination, and stomach-ache — especially in the morning, but also at any other hour of the day.

**XII.** Pt. No. 8. In 1932, when this patient was admitted to the hospital, she was short 5 kg. in weight (according to her height as well as to her age). The fasting blood sugar value was 281; Lohnstein 9.8 %. Acidosis was present. Under dietetic treatment the urine became free from sugar, and the blood sugar level fell to normal values. After this the patient was feeling well for about half a year; and then she began again to feel tired, poorly and thirsty; there was a rise in the blood sugar concentration and a considerable degree of glycosuria. She entered the hospital again, and now she was given insulin. In her case record from that time it says nothing about her mental condition apart from this remark: "She is almost crying from hunger and she has gone to bed on that account, of her own accord". Now and then there were signs of acidosis. In December 1934 she was placed on free diet. In June 1935 she was readmitted with high fever — owing to epidemic hepatitis. Coma developed, rather unexpectedly. In spite of large doses of insulin and glucose, she was unconscious for 4 days. In November 1935 she was readmitted for bronchopneumonia, which she got over easily. Since then she has on the whole been feeling perfectly well, apart from a slight attack of hypoglycemia in March 1936 and occasionally a little tiredness in the forenoon. She quit school in July 1936; and since November she has had a job as nurse, giving satisfactory service. On reexamination in April 1937 she was feeling perfectly well. Puberty beginning; menses not yet present. Lillian is a very spoiled child, but she does her work well, even though she is not very bright. The mother takes odd jobs cooking. The father is usually out of work.

**XIII.** Pt. No. 13. On admission to this hospital, on February 1, 1935, this boy was tall for his age and very thin, with a fasting blood sugar value of 300. He was precomatous on the day after his admission. He was placed on free diet + insulin, under which treatment he was feeling well except for a few slight suggestions of insulinism. In April 1936 he had a more severe attack of insulinism (but the doctor was not called). He is said

at home to have had several slight attacks of insulinism with irritability and dizziness which disappear rapidly when he is given two lumps of sugar. In November 1936 he had high fever for a few days in which he had no appetite, and for this reason his mother cut down the daily dose of insulin, with the result that the boy entered this hospital in a precomatous condition. A few days later he had mumps, and was transferred to the Blegdam Hospital, on December 11, 1936. He was readmitted to this hospital on January 23, 1937, for a catarrhal infection. Now the insulin dose was increased a little. During his stay in the hospital he had two mild attacks of insulinism, and one night when he complained of stomach-ache and vomited several times, the blood sugar concentration was 350, for which he was given 2 units of insulin, with prompt relief. Otherwise the child has been feeling perfectly well. The urine is free from acetone bodies, and the boy is in good spirits, never tired. It has been easy to manage him during his 5 stays here in the hospital, but it is hard for his mother even though he keeps feeling well for long times at a stretch. His mother is an unmarried charwoman, who seems to be sensible. She gives the boy his food and insulin in the morning before she goes out to her work.

**XIV.** Pt. No. 4 (sister of Nos. 5 and 15) is the one who has given us most trouble. We have known her ever since her diabetes was ascertained, when she was 3 1/2 years old — and now she is 14. She has been admitted to this hospital no less than 22 times. During an attack of insulinism in February, this year, she was carried unconscious from school to another hospital, where we later asked about her. We received this answer:

»From the case record it is evident that the patient has been swinging for years between insulinism and precoma. In December 1936 she was admitted to the Kommunehospital for otitis media, and at that time she was given 13 + 7 units of insulin daily. Later she has had 2 severe attacks of insulinism (unconscious, brought to the dispensary).

She often is tired and sweating from about noon to 1 p. m.

In the morning before she receives her dose of insulin, she often feels thirsty and nauseated.

Here in the hospital too she is troubled with nausea and vomiting in the morning before she is given insulin. Hence 'insulin retard' was prescribed tentatively. She has been feeling well since.»

This information is right enough as far as her condition on strict diet + insulin is concerned. But it is to be kept in mind

that she was an invalid, completely disabled, prior to September 1934, when she was placed on free diet. Since then, her existence has taken quite a different turn. Once she was hospitalized in a precomatous condition, and several times she has been carried to the hospital while unconscious — on the whole as described in the letter cited above. There is no reason here to go into the details of the tragedy of her childhood on strict diet + insulin. After she was placed on free diet, a new chapter was opened in her history. It is quite true, as is evident from the data above, that she has not been free from attacks of insulinism. But it is to be pointed out too that she was feeling perfectly well from October 1935 to November 1936, with only a very few mild phenomena of insulinism. (In September 1935 she had an attack of bilateral otitis media, and in November 1935 she had her tonsils removed. And there was no phenomena of insulinism in connection with these two periods).

In April 1936 she entered this hospital for reexamination. After the admission she felt a little indisposed and nauseated in the morning before she was given insulin, but these phenomena subsided as soon as the insulin dosage was increased a little. At her discharge, on April 24th she was feeling perfectly well. On September 1, 1936, she had gained 3300 g. in weight, and she was doing well in every respect, also in her school work. On October 31, 1936, she was readmitted to the hospital because she had «fainted» in school the day before after she had been feeling tired for a few days, with loss of appetite. As scarlet fever broke out in the ward, we had to discharge her from the hospital before her urine had become acid-free; and she has not been getting along quite well since. It is to be mentioned that her mother was hospitalized in September and in the last months the girl herself has been attending a confirmation class, which has occupied her to such an extent that it has been very hard to get hold of her: the confirmation had to be over first. There is one point we must not forget and that is: in recent years Elly's mother has been hospitalized several times, and then Elly had to cook for the whole family, attend her school, keep the house clean, administer insulin to her brother and herself and, on Sunday, help her father washing their clothes, etc. I have asked Elly's mother to answer a few questions, and she writes concerning patients No. 4 and No. 5):

«Advantage of free diet to the household: This means a good deal, as previously we had to figure with an expense of 25—30 kroner a week for those two children alone. (The family budget is 63 kroner a week).

School: In 1932 we started instructing the children at home, one hour daily. After the summer vacation 1935 they were enrolled in the Klostervænge School, attending full time; and they have been getting along very well with their school work.

Phenomena of insulinism: Previously such signs were rather frequent in the cases of both children, so they had to be watched always. Now such signs appear but very seldom, and we feel they may safely go out alone for several hours. They are always provided with milk, sugar and sandwiches.

The spirits of the children are rather variable. This applies especially to Elly, who at present is very irritable and indisposed, and she tires readily when she does any work.<sup>2</sup>

I think it is justified to look upon Elly's present condition, which is not quite satisfactory, as a result of the requirements she has had to cope with in the last couple of years. It is doubtful, perhaps, whether protamine insulinate will be able to put her right; we hope so.

Even in the case of this patient did the change to free diet completely alter her living conditions, since she has had even long periods in which her disease gave no symptoms.

The last two patients have been transferred to treatment elsewhere, and hence they are really to be omitted from this material. Still, the case of Pt. No. 16 is to be mentioned. She was a little frail and thin girl, who was precomatous on the day after admission. After she had been on free diet for two weeks, she was free from all signs of acidosis and feeling perfectly well. She stayed in the hospital two months and in that time she grew 0.5 cm. in height, and her weight rose from 19.8 to 27.7 kg. She was instructed to return for ambulatory treatment, but she failed to come. About one month later she was admitted to another hospital with severe symptoms of insulinism (convulsions and unconsciousness — she had refused to eat her morning meal). Now she was placed on a dietetic regimen. She was summoned to this hospital for reexamination on April 6, 1937. The mother stated that the child had had an attack of insulinism on the day before, dropping in the school yard. Her school lunch consists of one sandwich with margarine and meat. She is always hungry; she is never able to satisfy her appetite.

It has been our aim to be able to form a well-founded opinion of the results obtained so far by treating the diabetic children with free diet + ordinary insulin. Hence we have

restricted ourselves to employ the same insulin preparation throughout — although, on special occasions we have tried CLAUSEN's adrenalin-insulin, without getting better results. As mentioned, 7 of these patients — *i. e.*, one half of the present material — have been feeling perfectly well under this treatment; in our opinion, their condition could not possibly be better. As to the other children, several things seem to suggest that their environments are in part to blame that the result is not quite ideal. Whether some other insulin preparation may bring about an improvement, cannot be said beforehand. It seems reasonable to think, however, that some of these patients might do better if given protamine insulinate. In November 1936 LICHTENSTEIN states that he has gone on to prescribe protamine insulinate for a good many of his diabetic children (about 20 cases). Only in a few cases has he combined the administration of ordinary insulin with insulin retard. His results are "particularly satisfactory", as it has been possible to decrease the dose and the number of injections, and several of his patients have been able to get along on only one injection a day. In several cases, LICHTENSTEIN's patients have stated of their own accord that their general condition has improved, and not infrequently that the injections of insulin retard are less painful than ordinary insulin injections. Phenomena of insulinism have been absent in most of these cases; at any rate, they have been extremely mild. Only in one instance, LICHTENSTEIN states, was it not practicable to carry through the treatment with insulin retard, and ordinary insulin had to be resorted to again. On the whole, however, LICHTENSTEIN looks upon protamine insulinate as a very valuable remedy and a considerable plus to the free diet treatment.

To our poor children a free diet has meant a radical change for the better in their living conditions in general. Our experiences do not differ essentially on any point from the findings reported by previous investigators: The transition to free diet has been easy, without any disturbances whatever. We have reckoned with the initial carbohydrate hunger, which most authors call attention to, and we think we are able to con-

firm that the children quickly adjust themselves to this diet which really varies relatively little. In 8 of these cases we have weighed the daily food intake for about a week as accurately as possibly, and Professor FRIDERICIA (University Institute of Hygiene) has been kind enough to let one of his

Table 3. Dietary Charts of Three Patients on Free Diet.

Pt. No.	Age	Date of adm.	Date of exam.	Protein g.	Fat g.	Carbohydrate g.	Calories	Glucose output in
								24-hour urine
No. 8	14 Year	VII 2/3	3/6	71.2	74.2	220.7	1848	41
			14/3	103.5	103.5	328.2	2654	42
			19/3	89.7	116.6	327.2	2719	28
			20/3	91.7	117.2	303.6	2633	65
			21/3	90.5	134.9	272.2	2675	35
			22/3	94.6	142.5	305.7	2861	48
			23/3	82.5	110.8	289.2	2507	58
No. 10	5 Year	II 2/3	3/6	59.9	68.5	169.6	1519	43
			19/3	56.5	60.2	219.2	1632	65
			20/3	66.0	99.2	185.8	1883	72
			21/3	64.5	74.9	205.1	1747	—
No. 13	8 Year	III 2/3	3/6	83.6	137.7	214.5	2429	11
			7/6	61.2	91.4	231.9	1995	40
			8/6	104.4	128.4	215.0	2454	38
			9/6	68.6	109.5	225.5	2158	30
			10/6	81.7	106.9	212.5	2136	42
			11/6	78.2	111.9	288.7	2500	23

assistants, Mrs. SABROE, go through this material and examine the conditions in our kitchen in order to judge whether it is justified to attach any significance to such dietary accounts. Mrs. SABROE has found it warrantable with certain reservations to reckon with the figures obtained in this way. Table 3 gives the values obtained in 3 cases picked out at random — 3 children who were feeling well and free from any sign of acidosis at the time when the examinations were carried out.

From this table it is evident that even when a rather considerable amount of sugar is excreted with the urine, there still remains a sufficient amount of carbohydrate, and that the children adjust themselves to a consumption of carbohydrates that corresponds fairly well to the statements made in the literature concerning children on free diet.

As to the dosage of insulin, it will be noticed from the tables that we get along in every case with 2 injections daily. In some cases we have had to increase the dose a little, in other cases we have been able to cut it down a little.

Presumably it is a natural result of the principle upon which the free diet treatment is based, that the metabolism is affected less by intercurrent infections in diabetic children on free diet than in diabetic children on a more or less restricted diet, so that the free diet children overcome infectious diseases much more easily — as is evident also from our material.

Under the free diet treatment, coma has occurred only in one of these patients, a girl who had an attack of epidemic hepatitis (possibly with hepatic coma), and one has been precomatous because her physician advised a reduction in the dosage of insulin under an acute infection; another patient was readmitted to the hospital in a precomatous condition, while he had the prodromal manifestation of mumps.

The blood sugar concentration and the excretion of sugar with the urine keep at a high level in nearly all of these patients. As to this feature, I shall here limit myself to point out that experts like OLAF BANG and SONNE are not alarmed even by rather high values — not to mention LICHTENSTEIN and ERICH MÜLLER (the children excrete perhaps 50—80—100 g. sugar with the urine, but that does not matter). OLAF BANG has reported the case of a patient in whom the blood sugar concentration for two months kept at a level between 350 and 400 (maximum 524), and yet the liver and kidney functions in this patient kept improving gradually on a diet rich in carbohydrates, even though the high blood sugar level persisted; and something similar applies to several others of his diabetic patients. He adds this remark: "It is a question



whether the high blood sugar level really implies a danger to the diabetic.

In April 1937 — a date chosen quite accidentally — we have reexamined all our patients. They were all feeling well; and in all of them the urine was free from acetone bodies — except in one instance, the girl who was given insulin retard, and she really *is* very unstable in this respect. One of the other patients complained of a little tiredness and nausea in the morning, and we really thought that it would be necessary to cut down her daily dose of insulin; still, as mentioned above, the information that could be obtained from her parents seemed very unreliable, and we decided instead to readmit her to the hospital. Right now, in her case, LEGAL'S test is positive daily.

As to the size and weight of the diabetic children at the present point of time, I am able to state that 4 are normal of size, while 4 are bigger and 6 smaller than corresponds to their age. According to their weight (height-weight), 8 are normal, while 1 falls below and 5 are above the normal. Only two of the latter, a girl of 14 years and another girl of 15 1/2 years are to be designated as rather obese.

As to the free diet treatment, we are able on the whole to subscribe to the view expressed by LICHTENSTEIN (1935), when he states that the full consequence of the introduction of insulin in the treatment of diabetes has been met only by adoption of a completely unrestricted diet. We further agree with ERICH MÜLLER, when he recommends that the dietary schedule of the family should be adopted so as to be fit also for the diabetic child. Of course, we reckon that in some cases it may be necessary to modify the diet after the patient has reached puberty, if he shows a tendency to obesity.

It has been our aim here in the hospital primarily to make sure whether it be safe, on the whole, to try out the free diet treatment and — if this appeared to be the case — to try whether we would be able to carry through this treatment

without the assistance of laboratory examinations other than those which are at the disposal of any general practitioner. We fully realize that the final judgment of the results obtained with this therapy belongs to future, that any point *pro et contra* at the present can be based merely on personal views, and that any further discussion of it now will carry no particular weight.

### References.

- ADLERSBERG, D. and PORGES, O.: Klin. Wehnschr. 1/ 5. 1451 and 1508. 1926. 2) 6. 2371. 1927. 3) 7. 1503. 1928. — BANG, OLAF: Norsk Mag. f. Lægevidensk. 90. 1179. 1929. — FRICK, P. and MUSTERLE: Ztschr. f. Kinderh. 58. 126. 1936. — FRIDERICHSEN, CARL: pag. 308 in »Haandbog i Diætetik« by Arne Faber and Axel Norgaard. 1934. — GRAY, P. A. and SANSUM, W. D.: Journ. Am. Med. Ass. 100. 1580. 1933. — HEIMANN-TROSIEN, A. and HIRSCH-KAUFFMANN, H.: Klin. Wehnschr. 6. 357. 1927. — KESTERMANN, E.: Ztschr. f. klin. Med. 119. 727. 1932. — LAURITZEN, M.: 1) Nord. Med. Tidsskr. 2. 401. 1930. 2) Ugeskr. f. Læger p. 435. 1936. — LENSTRUP, EJNAR: Ugeskrift f. Læger p. 954. 1927. — LICHTENSTEIN, A.: 1) Nord. Med. Tidsskr. 10. 1329. 1935. 2) Svenska läk.-sällsk. handl. 24/11. 1936. — MÜLLER, ERICH: Med. Klin. No. 4 and 5 p. 113. 1937. — POLACK, EDMUND: 1) Glukose og Therapi (2 Forelesninger over selvvalgt Emne ved Konkurrencen om Professoratet i intern Medicin ved Københavns Universitet, Sept. 1933. Jan. 1934. 2) Maanedsskr. f. prakt. Lægegerning og Socialmedicin p. 234. 1936. 3) Ugeskr. f. Læger p. 579. 1937. — SANSUM, BLATHERWICK and BOWDEN (cit. efter Olaf Bang). — SONNE, C.: 1) Acta Med. Scandinav. Suppl. 1928 (Rapports et comptes rendus du treizieme Congres de Médecine des pays du Nord.) 2) Verhandl. des vierzehnten nordischen Kongress f. inn. Medizin zu Helsingfors. 1929. — STOLTE, HIRSCH-KAUFFMANN und SCHÄDRICH: Med. Klin. 27. 831 and 939. 1931. — STOLTE: 1) Med. Klin. 29. 561. 1933. 2) Therapie der Gegenwart 75. 52. 1934. — SUNDAHL, ALFRED: Tidsskr. f. den norske Lægeforening. 57. 126 and 177. 1937. — SÖDERLING, BERTIL: 1) Nord. Med. tidsskr. 8. 1021. 1934. 2) Acta Paediat. 18. Suppl. II. 1935. 3) Acta Paediat. 19. 217. 1936. — UMBER, FRIEDRICH: Deutsche. Med. Wehnschr. 1934. I. p. 11. — WEICHSEL, MANFRED: Jahrb. f. Kinderh. 141. 25. 1934.

## Wiederauftreten des Mono-Knochen-Gelenkstyfus nach mehreren Jahren.

Von

Prof. Dr. ADOLFO CANELLI, Milano.

Der von mir dargelegte Fall behandelt insbesondere 3 beachtenswerte Argumente.

- 1) Wiederauftreten der »Sepsis« nach »Eberth«
- 2) Der Knochen-Gelenks-Tyfus
- 3) Das Wiederauftreten des infektiösen Prozesses in *ein und demselben Gelenk*.

Überaus seltene und aussergewöhnliche Vorkommnisse, begegnet bei ein und demselben Individuum in dem respektiven Alter von 6 und 16 Jahren, ausgeheilt nach einem langen Verlaufe mit Hinterlassung einer leichten organisch funktionären Störung.

Ein 6 jähriges Kind begann, ohne jede vorhergehende Erkrankung und frei von jeglicher rheumatischer Affektion, im *Monat Juli 1926* unbestimmte leichte Schmerzen in allen Gelenken der Extremitäten, sowohl im Ruhestand als bei Bewegung, zu beklagen. Keine örtliche Schwellung, leicht fiebernder Zustand.

Das Krankheitsbild blieb während ungefähr der ersten Woche unverändert. Dann nahmen die Schmerzen merklich zu, die Temperatur erreichte  $39-40^{\circ}$  fortlaufend, bei  $90-95$  Pulsschlägen. Es trat Erbrechen bei Aufnahme von Nahrung und im nüchternen Zustand auf, Nasenbluten, Kopfschmerz im Stirngebiet, Katarrh verbreitet über die rückwärtigen Bronchien. Die Zunge war an den Rändern und der Spitze gerötet in der Mitte stark belegt. Appetitlosigkeit, Verstopfung. Leichte und einfache Albuminurie, leichte Störung der psycho-intellektuellen Funktionen, Schwer-

hörigkeit. Die Milz war nicht tastbar. Kein Roseola-Ausschlag. Keine weiteren Störungen, weder subjektiv noch objektiver Natur.

Am 10. Tag trat das Kernig'sche Symptom auf. Vollkommene Versteifung des Nackens und der Wirbelsäule. Temperatur  $40^{\circ}$ — $45^{\circ}$ , Pulsschlag 95—100, schlaff und dikrotisch. Die Zunge gänzlich gerötet, grünlich, rissig. Der übrige lokale und allgemeine Zustand unverändert. Blutuntersuchung nach WIDAL negativ für Tyfus und Paratyfus, Wassermann'sche Probe negativ, Blutkultur negativ, Zerebrospinalflüssigkeit austretend bei starkem Druck, aber mit normalen morphologischen biochemischen Kulturresultaten. Geringe Leukopenie der körnigen Polinukleären bei relativer Zunahme der kleinen Lymphozyten. Einfache Albuminurie. Diazoreaktion nach EHRLICH negativ. Alle Gelenke der Extremitäten blieben weiterhin schmerzhaft, aber waren nicht angeschwollen, mit Ausnahme des linken coxo-femoralen Gelenkes, welches gegen den Schenkelkopf zu sehr schmerzempfindlich, ein wenig geschwollen und in der Bewegung beträchtlich gehindert war. Die Leistendrüsen dieser Seite waren vergrößert und schmerzhaft; lokales Subödem.

Man wiederholte die Sero-Diagnose nach WIDAL und die morphologische Untersuchung des Blutes: Die erstere negativ für Tyfus und Paratyfus, die letztere zeigte Leukopenie der körnigen Polinukleären und Zunahme der kleinen Lymphozyten, keine Sudanophilie. Die Röntgenaufnahme der Hüfte zeigte das Vorhandensein einer Osteoarthritis mit verbreiteter wolkiger Trübung des Gelenkzwischenraumes und ziemlicher Dekalkifikation des Schenkelhalses und des oberen Teiles des Schenkelkopfes. Kein Roseola-ausschlag.

Am 20. Tage war die Milz tastbar, weich aber unempfindlich. Stumpfes Sensorium, Schlafsucht.

Ein Monat nach Einsetzen der Störungen, begann die Temperatur zu sinken, das allgemeine Befinden besserte sich, es verschwanden die meningitischen Erscheinungen. Die Polyarthritischen Schmerzen liessen nach, wobei das Bild des linken coxo-femoralen Gelenkes unverändert blieb. Die Milz war geschwollen und weich. Keine Sudanophilie. Die Hämokultur positiv für Tyfus. Die Serumuntersuchungen negativ für die Paratyfus, für den *Mikrococcus melitensis*, für das *Bakterium coli*; positiv von 1:100 bis 1:600 für den *Bazillus EBERTHI*. Einfache Albuminurie und die Diazoreaktion positiv. Entfieberung, Wiederherstellung des Allgemeinbefindens, wesentliche Besserung der Erscheinungen an der Hüfte gegen den 50. Tag der Krankheit.

Die von mir bei Beginn der Erkrankung gestellten Diagnosen waren:

1) Sepsis und genauer tyfoide Sepsis, mit Berücksichtigung der Leukopenie der körnigen Polynukleären, relativer Zunahme der kleinen Lymphozyten und der fehlenden Kongruenz zwischen Puls und Temperatur. 2) Akuter Gelenksrheumatismus, unter Berücksichtigung des polyartikulären Syndroms. 3) Akute Osteomyelitis der Hüfte mit Hinblick auf die besonderen lokalen Erscheinungen. 4) Meningitis.

Ich gab jedoch sowohl mit Rücksicht auf den Verlauf der Krankheit, als auch auf die Untersuchungen im Laboratorium und die Wirkungslosigkeit der Kur (Salizyl) die 2. und 4. Diagnose auf, um das diagnostische Feld auf die Sepsis und Osteomyelitis zu beschränken. Die Leukopenie der körnigen Polinukleären, die geringe Zunahme der kleinen Lymphozyten, das Nichtvorhandensein der Sudanophylie, das ganze klinische Bild machten die Diagnose eines Tyfus immer wahrscheinlicher, mit Lokalisation von erstem Anfang an in der Hüfte. Schliesslich definierten, wenn auch mit bemerkenswerter Verspätung die Resultate der Hämokultur und der Serumuntersuchung diese Diagnose.

Mir erscheinen die Diagnosen des *Knochen-Gelenkstyfus*, gemäss ihrer ersten, von A. ROBIN, und LEREDDA im Jahre 1894 erteilt, gerechtfertigt. Das unsichere allgemeine Bild, das anfängliche Vorherrschen der monoartikulären Phänomene auf septischem Hintergrund, das Fehlen von intestinalen Symptomen verspätetes Symptomkomplex des Blutes für den Bazillus EBERTH.

Auf dem septischen Hintergrunde bei meinem Falle ragten deutlich und gebietend die Kenntnisse der Blutmorphologie und des Pulses hervor.

Mein Fall erinnert an die wenigen Aufzeichnungen, das erwachsene Alter betreffend, von THIÉROLOIX und HAMELIN, von BARJON und LESIEUR, von GRENET und FORTINEAU und a. m. besonders von ACHARD und seiner Schule noch in letzter Zeit. Ebenso erinnert er an die ganz wenigen Aufzeichnungen

das Kindesalter betreffend, von POINSO von SALDUN und VOLPE, von BROCA und ACHARD.

In meinen so wie den angeführten Fällen handelt es sich um eine osteo-arthritische Erscheinung, welche dem Eberth'schen Syndrom vorausgeht, ich möchte sagen mit der es einsetzt.

Es ist seit nunmehr 60 Jahren, d. h. seit den Forschungen von Keen bekannt, dass der Bazillus Eberth, wie der Gross- teil der generalisierten Infektionen, artikuläre Erscheinungen hervorrufen kann. Diese Meinung wurde späterhin wieder aufgenommen und beleuchtet, besonders von VOLKMANN und BOUCHARD. Den Klassifikationen dieser beiden letztgenannten Autoren folgend, denke ich, dass es sich in meinem Falle um eine typische, im wahrsten Sinne tyfoide monoartikuläre Arthritis handelte und weder um eine infektiöse Arthritis, welche den Tyfus komplizierte, noch um dass gleichzeitige Auftreten eines Rheumatismus mit tyfoidem Fieber, noch um subakuten Gelenksrheumatismus mit tyfoidem Anschein, noch um den infektiösen Pseudo-Rheumatismus nach Bouchard, begleitet von tyfoiden Symptomen.

Der Gelenkstyfus und der Knochen-Gelenkstyfus (der oft mit einem osteitischen Prozess verbunden ist) sind gewöhnlich monoartikulär, seltener pluriartikulär: mit ihnen beginnt die Infektion und sie dauern an, wenn die Symptome des tyfoiden Fiebers selbst noch nicht aufgetreten sind, oder sie erscheinen atypisch, ohne intestinales Syndrom bei noch negativer Hämo- kultur und Sero-Agglutination.

Ich immobilisierte das Becken und das erkrankte Gelenk während 2 Monate in einem Gipsverband, in welchen ein Fenster eingeschnitten wurde. Nach dieser Zeitspanne zeigte das Röntgenbild, dass der Gelenkszwischenraum fast normal, wenn auch im Vergleiche zu dem gesunden etwas erweitert war, dass der Rekalcifikationsprozess im Gange war und dass die Knochenumgebung viel weniger trüb und umschrieben war. Nach weiteren 3 Monaten der Behandlung war das Kind geheilt und ging gerade, frei ohne das geringste Hinken.

Die Geschichte dieses meines ungewöhnlichen Falles wird

besonders beachtenswert durch das nachstehend geschilderte Rezidiv.

Nach 10 Jahren guter Gesundheit, im März 1936 erkrankte der Knabe plötzlich an einer katarrhalischen Angina und rheumatischen Schmerzen mit hohem Fieber. Am 5. Tage zeigte sich folgendes Krankheitsbild: Schlund fast normal, Temperatur  $40^{\circ}$ , Puls 120, Aufgetriebenheit des Bauches, vorübergehende Schmerzen in den Gelenken und Muskeln, *heftige* und *anhaltende* Schmerzen im linken coxo-femoralen Gelenk, lokales Subödem mit marmorierter bläulicher Haut und Unmöglichkeit das linke Bein zu bewegen. Die Röntgenaufnahme zeigte eine klare Dekalcifikation gegen den Gelenkszwischenraum mit undeutlicher Umgebung, beschattet und getrübt. Wirksame orthopädische Stilllegung. Am 12. Tage war die Temperatur auf  $38,5$  der Puls auf 110 gesunken. Das Allgemeinbefinden blieb weiterhin befriedigend. WIDAL positiv bis 1 : 150 für Tyfus, bis 1 : 50 für beide Paratyfus (Gruppen-Agglutination), Hämokultur positiv für Tyfus. Die Milz war tastbar weich. Heilimpfung gegen Tyfus (endomuskulär). Verlauf der Krankheit leicht bei fortschreitender Besserung.

Nach ein und einhalb Monaten wurde nach einer Röntgenuntersuchung der orthopädische Verband entfernt und die gewohnten Bewegungsgymnastik und Massage aufgenommen. Der Gelenkszwischenraum war ziemlich gekrümmt mit Kalkablagerungen. Der Knabe genas es blieb ein leichtes Hinken und eine kleine Beschränkung einiger Bewegungen des erkrankten Gelenkes zurück.

Das Wiederauftreten des Tyfus ist ungewöhnlich; aber noch bedeutend ungewöhnlicher ist das Wiederauftreten eines Knochen-Gelenks-Tyfus *an dem selben coxo-femoralen Gelenk*.

Bilder derselben Krankheit, die sich wenn auch mit geringen Modifikationen nach 10 Jahren decken. Locus minoris resistentiae, der sich bei dem 6 jährigen Knaben in dem coxo-femoralen Gelenk gebildet hatte, sodass nach 10 Jahren dieses gleiche Gelenk wieder erkrankt, infolge einer *typhoiden Infektion*.

Ungewöhnlicher Krankheitsverlauf, der die nosologische Auffassung des Gelenkstyfus bekräftigt und sich zu nützlichen Betrachtungen besonders bezüglich der Differenzial-Diagnose, der Prophylaxis und der Behandlung eignet.

## **Über neue Behandlungsmöglichkeiten der Herzkomplicationen bei Diphtherie.**

Von

**Dr. GERTRUDE GOLDSCHIEDER.**

Unter den Komplikationen, die bei Diphtherie auftreten können, sind die von Seiten des Herz- und Gefässsystems am meisten gefürchtet. Sie können verschiedenster Natur sein. Überwiegen die Erscheinungen von Seiten des Gefässsystemes, so tritt unter Erhaltenbleiben der normalen Herzgrösse, Tachykardie auf, schlechte Füllung der peripheren Gefässe und Absinken des Blutdruckes. Greift die Schädigung am Herzen selbst an, so kommt es zu einer allmählich zunehmenden Herzdilatation, der Blutdruck sinkt abnorm tief, häufig wird der Puls auffallend langsam, es treten Extrasystolen und Arythmien auf. Bei gleichzeitigem Angreifen der schädlichen Noxe sowohl am Herzen wie am Gefässsystem ist natürlich das Symptomenbild nicht so deutlich nach einer Richtung ausgeprägt und wir stehen vor der fast unlösbaren Frage, wo unsere Therapie, wenn sie von Erfolg begleitet sein soll, zuerst anzugreifen hat. Keinesfalls ist es gleichgültig, ob wir Herz- oder Gefässmittel geben, da gerade die letzteren bei primärer Herzmuskelaaffektion, wo noch später erörtert werden wird, direkt kontraindiziert sind. In vielen Fällen kann uns die Entscheidung, wo primär die Noxe angesetzt hat durch das Elektrokardiogramm erleichtert werden. Ist dasselbe völlig normal, so können wir mit grosser Wahrscheinlichkeit eine primäre Herzkomplication ausschliessen. Liegt hingegen eine Herzschildigung vor, so geht in den meisten Fällen die pathologische Veränderung des EKG dem ersten Auftreten klin. Herzsymptome voran, sodass wir mitunter durch das geänderte



EKG auf die drohende Herzkomplication aufmerksam gemacht werden.

Die Veränderungen im EKG lassen hiebei deutlich zwei Typen erkennen: Einerseits die der einfachen Myokardschädigung mit Abflachung bis Negativwerdung der T-Zacken, andererseits die der Reizleitungsstörung, die in den ausgeprägtesten Formen bis zum Schenkelblock führt. Was die Prognose dieser beiden Störungen betrifft, sind sich die Pädiater darin einig, dass die Aussicht quoad vitam für die Reizleitungsstörungen durchaus infaust ist; ihre Letalität beträgt nach einer jüngsten Zusammenfassung (BAU, KNAAB und SCHUMACHER, Ki. ärztl. Praxis III/37) 100 %. Daraus geht jedenfalls mit Sicherheit hervor, dass zumindest bei dieser Form der Diphtheriekomplikation bisnun alle therapeutischen Versuche fehlgeschlagen haben; aber auch sonst gibt es für die Herz-Gefässkomplikationen bei Diphtherie keine einheitlichen therapeutischen Richtlinien. Die Hauptursache scheint mir darin zu liegen, dass dort, wo ein Elektrokardiograph nicht zu Verfügung steht, oft die Herz- von der Gefässkomponente nicht abzutrennen ist und daher das richtige Mittel auszuwählen dem Instinkte des Arztes überlassen bleibt.

So gut Strychnin beispielsweise bei einem akuten Kollaps wirken mag, so wenig ist es bei Herzmuskelschwäche indiziert, da es auf die Kontraktilität des Herzmuskels ganz ohne Einfluss ist. Das Adrenalin und die ihm verwandten Stoffe wirken wohl auf die Kontraktilität des Herzens, aber noch viel mehr auf die der Gefässe und sind gerade wegen ihrer blutdrucksteigernden Komponente bei Herzmuskelerkrankungen direkt kontraindiziert. Denn mit der Blutdrucksteigerung geht eine Widerstandsvermehrung im grossen Kreislauf einher und es kommt hiedurch zu einer übergrossen Belastung des in seiner Leistung ohnedies stark geschwächten Herzens. So gut diese Mittel bei isolierter Kreislau schwäche sein können, so gefährliche Folgen können sie bei primärer Herzmuskelaaffektion haben.

Aber auch Digitalis, also ein reines Herzmittel, wird in der Behandlung der im Anschluss an Diphtherie auftretenden

Herzkomplikationen als gefährlich angelehnt. Aus der Beobachtung Erwachsener wissen wir, dass nur Dekompensationszustände das Anwendungsgebiet der Digitalis sind und dass selbst in diesen Fällen Digitalis mitunter wirkungslos bleiben kann; dann nämlich, wenn der Herzmuskel bereits so sehr geschädigt ist, dass er überhaupt nicht mehr anzusprechen vermag. Gerade die Diphtherieherzschädigung bleibt aber die längste Zeit ohne Dekompensationserscheinungen. In vielen Fällen kommt es ganz ohne solche zum Exitus, in anderen tritt erst wenige Stunden vor dem Tode Leberstauung und Erbrechen auf. Fragen wir uns daher nach der Zweckmäßigkeit einer Digitalismedikation, so werden wir mit wenigen Ausnahmen, eine solche nicht anerkennen können, schon im Hinblick auf gewisse Gefahren, die ihr gerade für den diphtheriekranken Herzmuskel innewohnen. Wissen wir doch, dass gerade das Diphtherietoxin eine besondere Affinität zum Reizleitungssystem hat, dass daraus häufig erschwerte Reizleitung, Unwegsamkeit eines Bündels und kompletter Block resultieren kann. Digitalis aber kann, insbesondere beim hiezu Disponierten ganz die gleiche Wirkung entfalten und eine Summation dieser gleichartigen Wirkung erscheint uns daher durchaus unerwünscht. Ferner beobachten wir gerade bei Auftreten von Herzkomplikationen im Anschluss an Diphtherie sehr häufig eine auffallende Bradykardie, die von vielen Autoren als Vagusreizung aufgefasst wird. Aber nach ROTHBERGER und WINTERBERG macht gerade die Digitalis das Herz für Vagusreize besonders empfänglich. Die ohnedies verlangsamte Reizbildung im Sinusknoten wird noch mehr verzögert. Die Bereitschaft zur Extrasystolie, die wir fast immer bei Diphtherie finden, wird durch Digitalis, die die sekundären und tertiären Zentren aktiviert, erhöht, alles Effekte, die uns durchaus unerwünscht sind, da sie in ihrer Auswirkung auf das Herz ungünstig sind.

Die Erfahrung hat also gezeigt: Das EKG des durch Diphtherie geschädigten Herzens zeigt alle Zeichen einer schweren Myokardläsion, wie wir sie beim Erwachsenen nicht bei akut entzündlichen, sondern vorwiegend bei chron. degenerativen

Prozessen im Herzmuskel beobachten. Wir sehen ferner bei diphtheriekranken Kindern, die wir in täglichen Intervallen schreiben, häufig Kurven, die vom hohen Abgang des Zwischenstückes bis zum sogenannten Coronar-T alle Zwischenstadien des klassischen Herzinfarktes darbieten, also Befunde, die wir nur bei schwerster Anoxämie des Herzens anzutreffen gewöhnt sind, sei es, dass ein Verschluss, sei es, dass hochgradige Veränderungen organischer oder spastischer Natur der Kranzgefäße vorliegen. Wir glauben aus obigem schliessen zu dürfen, dass das Diphtherietoxin auf die peripheren Gefäße lähmend, auf die Coronargefäße dagegen hochgradig verengernd wirkt, eine Wechselwirkung, die wir der Pharmakodynamik der Herz- und Gefässmittel analog annehmen.

Beim Erwachsenen versucht man in solchen Fällen durch eine bessere Durchblutung der Kranzgefäße auch eine bessere Durchblutung des Herzmuskels zu erzielen. Daraus leiten wir logisch die Annahme ab, dass auch beim durch Diphtherietoxin geschädigten Herzmuskel eine bessere Durchblutung seinen pathologischen Prozess günstig beeinflussen muss. Da man beim Erwachsenen zum Erweitern der Kranzgefäße Theophyllinpräparate, vor allem Euphyllin und Corphyllamin verwendet, haben wir aus obiger Überlegung solche Präparate bei drei Kindern versuchsweise gegeben.

Interessant hierbei ist festzustellen, dass das Theophyllin schon einmal in der Diphtheriebehandlung aufgetaucht ist. KUNDRATITZ hat im Jahre 1930 (Med. Klin. 1930/35) zur Intensivierung der Serumtherapie eine Kombination derselben mit Theophyllin empfohlen. Da bei maligner Diphtherie infolge raschster Fixation des Giftes an die Körperzellen, selbst grosse Serumdosen unwirksam sein sollen, hat er im sofortigen Anschluss an die Serumverabreichung Theophyllin gegeben. Er ging dabei von den Beobachtungen von FRÖHLICH und ZAK aus (Arch. f. ex. Path. 121 W. Klin. W. 1928/45), die im Theophyllin ein Mittel sehen, das die Permeabilität und den Quellungszustand der Gewebe günstig beeinflusst. Durch die stärkere Durchlässigkeit gerät die Gewebsflüssigkeit in raschere Zirkulation. Von dieser rascheren Zirkulation wird

sowohl das Abströmen des Gewebewassers aus dem Gewebe ins Blut als auch das Zuströmen von Flüssigkeit aus dem Blut in das Gewebe betroffen. Auf diese Weise glaubt KUNDRATITZ es möglich zu machen, dass das bereits an die Zellen gebundene Toxin losgerissen und dem Antitoxin ein Zutritt zu den Zellen freigegeben wird. Er gibt daher innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Erkrankung in kurzen zeitlichen Intervallen Serum und Theophyllin. Er empfiehlt



Abb. 1.

Fall I. Aufnahme v. ii II 37.

das Theophyllin also ausdrücklich nur in Hinblick auf seinen Einfluss auf den Wasserhaushalt und hat es niemals zur Behandlung von Herzkomplikationen herangezogen.

Zu unseren Versuchen wählten wir drei Kinder, bei denen die EKGs schwerste intraventrikuläre Reizleitungsstörungen zeigten und bei welchen klinisch schwere Herzkomplikationen bestanden. Dass wir gerade solche Kinder für unsere Versuche für geeignet hielten, hat seine Erklärung darin, dass diese Fälle bisher quoad vitam die schlechteste Prognose ergaben und jeder gerettete Fall als Rarität betrachtet wird.

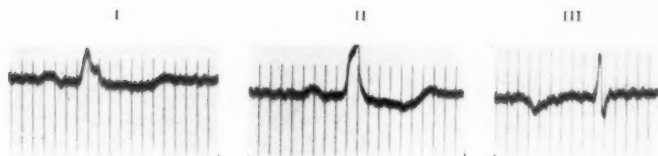


Abb. 2.

Fall I. Aufnahme v. 23. II 37.

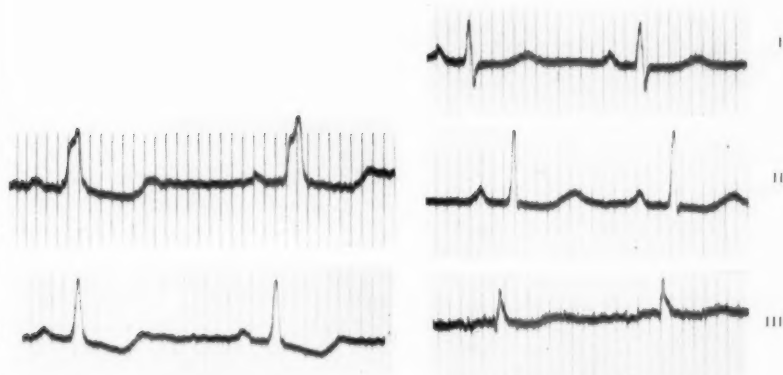


Abb. 3 links.

Fall I. Links Aufnahme vor  
Corphyllamin i. v.

Abb. 3 rechts.

Fall I. Rechts Aufnahme v. 27. II 37,  
ein Tag nach der Corphyllamin-Inj.

Fall I. betrifft ein 13 j. Mädchen, das am 11.2.37 auf die Di.Abtlg. aufgenommen wurde. Es war 2 Tage vorher an Halsschmerzen erkrankt. Bei der Aufnahme bestand eine schwere Rachendiphtherie. Das Kind erhielt 10000 AE. Nach anfänglicher Zunahme der Beläge war der Rachen des Kindes nach 4 Tagen gereinigt. 6 Tage nach der Aufnahme trat eine Gaumensegelparese auf. Der Blutdruck anfangs 100/70 sank innerhalb der ersten 8 Tage auf 70/45, das Herz zeigt seit 17.2. die Zeichen der Rechtsdilatation. Das EKG (Abb. 1) ergab vom Tage der Aufnahme bis zum 21.2. gleichbleibend die Zeichen von Myokardschädigung (flaches  $T_1$  und  $T_2$ ). Am 21. II. (Abb. 2) trat ein partieller Schenkelblock auf, der 2 Tage später in totalen Schenkelblock überging, der konstant bis zum 26. II. andauerte. Der Blutdruck war andauernd subnormal, die Herz-

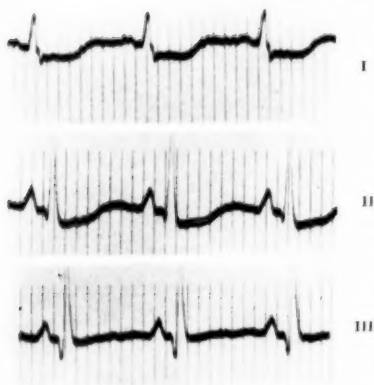
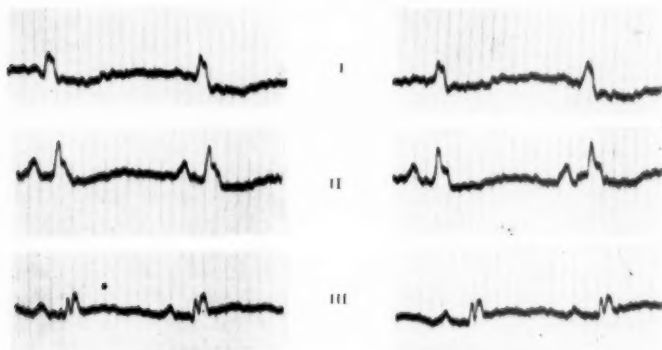


Abb. 4.

Fall II. Aufn. vom 23. II 37.

dilatation hielt an, dem Kinde ging es subjektiv und objektiv nicht gut. Am 26. II erhielt es 0,16 Corphyllamin in 5 ccm Osmon intravenös sehr langsam injiziert. Das Ekg. wurde vor und nach der Injektion registriert und es zeigte sich (Abb. 3), dass der vor der Injektion bestandene Schenkelblock 15 Min. nach der Injektion geschwunden war und von diesem Tage an nicht mehr zur Beobachtung gelangte. Noch mehr zeigte das Ekg. schon am Tage nach der Injektion schon ein fast normales Aussehen, nur ein ganz gering-

radiges Depression des Zwischenstückes liess den abgelaufenen pathol. Prozess noch ahnen. Der Blutdruck stieg in den nächsten Tagen allmählich an, die Herzdilatation ging zurück und seit 30. III. war am Herzen klinisch keine path. Veränderung mehr feststellbar. Das Kind ist heute gesund und völlig beschwerdefrei.



Vor Corph. Inj.

15' nach d. Inj.

Abb. 5.

Fall II. Aufn. v. 26. II 37.

Dieser rasche, unsere grössten Erwartungen übertreffende Erfolg veranlasste uns sogleich einem zweiten Kind, dem es um diese Zeit bereits sehr schlecht ging, Corphyllamin zu geben.

Es handelte sich hierbei um ein 7 Jahre altes Mädchen, dass seit 17.II. 37 mit schwerster Rachendiphtherie auf unserer Abteilung lag. Seit 24.II. bestanden Gaumensegel-Lähmungen, Herzdilatation, Leberschwellung und sehr häufiges Erbrechen.



Abb. 6.

Fall II. Aufnahme v. 27.II.37.

Auch hier zeigte das Ekg anfangs nur die Zeichen von Myokardschädigung (Abb. 4), zu denen sich am 20.II. eine intraventriculäre Reizleitungsstörung gesellte. Am 26.II. bekam das fast moribunde Kind 0,16 Corphyllamin in 5 cem Osmom i. v. (Abb. 5). Das Ekg. änderte sich sofort im Anschluss an die Injektion nicht, doch war am nächsten Tag die intraventriculäre Reizleitungsstörung geschwunden. (Abb. 6.) Nichtsdestoweniger ist dieses Kind am 28.II. unter ständiger Zunahme von Dekompensationserscheinungen, Krämpfen und Benommenheit ad Exitum gekommen.

Der dritte Fall betrifft die 6 Jahre alte E. E., die am 9.V. 37 mit schwerer Rachendiphtherie aufgenommen wurde. Sie erhielt 6 000 AE. Der Herzbefund, Blutdruck und Ekg. waren bei der Aufnahme normal. R. R. 125/80. Am 21. V. Absinken des Blut-

druckes auf 75/45, Herzdilatation nach rechts und links, auffallende Blässe und Bradykardie. Vom Beginn zeigte das Ekg. Zeichen von Myokardläsion. Seit 12.V. bestand im Ekg. ein deutlicher Schenkelblock. Am 2. VI. erhielt das Kind Corphyllamin 0,12 in 5 cem Osmon i. V. und die nächsten Tage täglich  $2 \times 0,18$  Corphyllamin als Zäpfchen. (Abb. 7). Das Ekg. zeigte schon am nächsten Tag nur mehr die Zeichen von Myokardschädigung, der Schenkelblock war auch hier geschwunden. In den nächsten Tagen besserte sich das Befinden des Kindes zusehend, die Herzdilatation ging völlig zurück. Im sofortigen

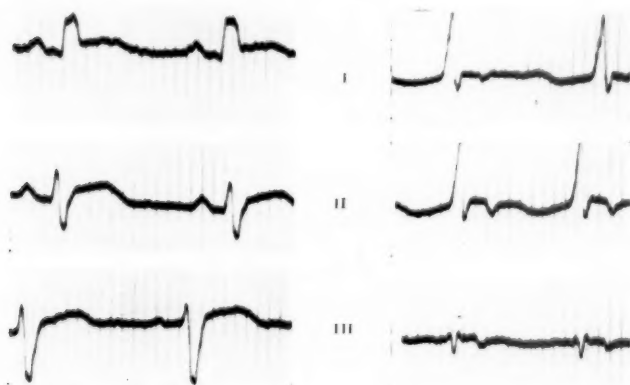


Abb. 7.

Fall III. Links vor d. Corph. Inj., rechts 1 Tag nach d. Inj.

Anschluss an die Injektion war der Blutdruck auf 85/55 angestiegen. Heute ist das Kind zwar noch rekonvaleszent, aber ausser jeder Gefahr.

Bedenkt man, dass alle jene Fälle, die mit Schenkelblock einhergehen, bisher aufgegeben wurden, so ist der durch Corphyllamin erzielte Erfolg auffallend und begrüßenswert. Bei allen drei Kindern konnten wir damit die intraventrikuläre Reizleitungsstörung zum Schwinden bringen und zwei Kinder in aller kürzester Zeit gesunden sehen. Das dritte Kind, das ad Exitum kam, erhielt die Injektion zu einem Zeitpunkt, wo



es bereits schwerste toxische Allgemeinerscheinungen darbot und das Corphyllamin seine günstige Wirkung nicht mehr ganz entfalten konnte. Selbstverständlich hängt der Erfolg einer Therapie nicht nur von der Wirksamkeit eines Präparates, sondern auch von der Wahl des richtigen Zeitpunktes seiner Anwendung ab. Seine Wirksamkeit hat des Corphyllamin auch in diesem Falle durch Schwinden des Schenkelblockes bewiesen.

### **Zusammenfassung.**

1. Die Herzkomplicationen der Diphtherie die mit Schenkelblock einhergehen, hatten bisher eine fast absolut letalen Prognose.

2. Die bisher gebräuchlichen Medikamente sind in ihrer Wirksamkeit sehr umstritten, da bei ungünstiger Auswahl schädlichen Wirkungen gesehen wurden.

3. Das von uns vorgeschlagene Corphyllamin wirkt lediglich durch Erweiterung der Koronargefäße und daher auf den kranken Herzmuskel hyperämisierend.

4. Wir zeigen, dass die Reizleitungsstörungen nach Diphtherie, die als die gefürchtetste Komplikation gilt, durch Corphyllamin in kurzer Zeit zu beseitigen ist.

5. Wir glauben, im Corphyllamin ein Mittel zu haben, das ohne jede schädigende Nebenwirkung, die Mortalität der Herzaffektionen, die im Anschluss an Diphtherie auftreten, herabzudrücken vermag.

6. Wenn wir unsere Beobachtung schon in diesem Zeitpunkt publizieren so geschieht dies, um eine rascheste Nachprüfung auf breitester Basis zu ermöglichen.

FROM THE FLENSBURG CHILDREN'S HOSPITAL, MALMÖ, SWEDEN;  
CHIEF: GRETA MUHL, M. D.

## **Some Ascorbic Acid Saturation Tests on Infants.<sup>1</sup>**

By

**INGA LAURIN.**

In recent years quite a number of attempts have been made to determine the vitamin C saturation of the organism by supplying pure ascorbic acid and to estimate the amount of ascorbic acid excreted in the urine. In the available literature, however, I have been able to find only relatively few such saturation tests on infants. In 1935 HARRIS and RAY described single tests with 100 mg. of ascorbic acid on 4 scorbutic infants 7—8 months of age, in which they found the same twenty-four hour excretion, viz. below 1 mg., before and after the test, while the controls excreted up to 10 mg. One or two breast-fed children were found to be saturated. These authors give 1—2 mg. as the normal value of the twenty-four hour excretion in infants. In 1936 WIDENBAUER published a report of saturation tests on 22 infants between the ages of 1 1/2—12 months, one of which was breast-fed. He gave the children 400 mg. of ascorbic acid daily, collected the urine quantitatively, preserved it with glacial acetic acid and titrated it twice daily with dichlorophenolindophenol. The breast-fed child was found to be saturated already after an intake of 100 mg., whereas all the other children required at least 500 mg., at most 1075 mg. before being saturated. A particularly high saturation dose was required by the children

<sup>1</sup> Read at the South Sweden Pediatric Society's Meeting on 23rd May 1937.

with simultaneous rickets and spasmophilia. — According to ROHMER-BESZONOFF, infants up to the age of 6 months should be able to synthesize vitamin C. These authors state that the ascorbic acid content of the urine of such children should increase if the supply in the food is reduced. This view is rejected by the majority of other workers, and BESZONOFF's method of employing phosphomolybdic acid is said to be responsible for the results of the tests. Later investigators, for instance HAHN, have been unable to substantiate BESZONOFF's view, which is nevertheless still mentioned in the literature. That infants occupy an exceptional position as regards the synthesis of vitamin C is improbable already in view of the high vitamin C content of human milk, which is said to be normally 4—7 mg. %. It is a known fact (WACHHOLDER) that animals capable of synthesizing vitamin C have a low vitamin C content of the milk. BESZONOFF's view is clearly contradicted by the report of an investigation on infants 9—10 days of age published in January 1937 by NEUWEILER in *Zeitschrift für Vit. forschung*. In these tests he found a twenty-four hour excretion of ascorbic acid, which was evidently dependent on the vitamin C supplied with the food, and in single saturation tests on 17 such infants he also found an increase in the excretion in proportion to the previous intake.

One of the reasons why so few saturation tests with ascorbic acid have been carried out on infants is of course the difficulty of collecting quantitatively the children's urine. In saturation tests it is generally recommended to make the estimations on the twenty-four hour quantity so as to obtain a measure of the ascorbic acid excreted daily and not only a measure of the concentration, which would be unreliable. It is by no means an easy matter for the staff to let the children lie with a receptacle for several days or perhaps for more than a week, and even with a well-trained staff it cannot be avoided that a portion of the urine is lost. I wanted to find out whether it was not possible by means of twenty-four hour serial concentration tests to obtain results, that is without determining the twenty-four values, and for that purpose I

endeavoured to obtain 4 specimens daily, on which I estimated the percentage of ascorbic acid. The specimens were taken about 8.30 a. m., 12 noon, 3.30 p. m. and 7 p. m. No preservative was employed, the titrations being made immediately on fresh urine. First I made such serial estimations for one or more days without the addition of ascorbic acid, afterwards 50 mg. of ascorbic acid, that is 1 tablet of redoxon, was administered twice daily, at 7 a. m. and 7 p. m. The daily serial tests were afterwards continued until the ascorbic acid content of the urine rose. In the titrations a dichlorphenolindophenol method was employed with only 2 cc. of urine, described by JEZLER-NIEDERBERGER in 1936 in the *Klin. Wochenschrift* as a method without burette titration, in these tests modified in such a manner that, like the author, I used only 2 cc. of urine but titrated out of the burette. To 2 cc. of urine contained in an Erlenmeyer flask was added 0.2 cc. of glacial acetic acid, 1 tablet of dichlorphenolindophenol was dissolved in 50 cc. of distilled water, and with this solution the urine was titrated until it became faintly red, the reddish colour remaining for about 30 seconds. The urine was not diluted with water. The urine of infants is in most cases so light in colour that there is no difficulty in titrating owing to the colour of the urine itself. The amount of reagent in cc. used up then gives directly the concentration in mg. % of ascorbic acid. The advantage of only requiring 2 cc. for a titration very soon became evident after I had commenced the tests. It happened rather frequently that only a very small quantity of urine was obtained, and it would have been quite impossible to collect 20—30 cc. 4 times daily, as it was also a matter of obtaining fresh specimens and specimens taken during a long succession of days. In the method I employed, however, 4 cc. was required only for duplicate determinations, but in spite of that I did not always succeed in obtaining 4 daily specimens, a number of failures must of course be allowed for. The most important thing for forming a correct estimation was to obtain specimens between 11 a. m. and 4

p.m. when the greatest quantity of the redoxon dose administered at 7 o'clock is excreted.

I have thus attempted by means of a rapid and simple method of titration and without collecting the twenty-four hour quantity of urine to form an idea of the vitamin C saturation of infants. As far as the technique is concerned the majority of investigators now seem to be agreed that the most specific method of estimating the amount of ascorbic acid in the urine is the methylene blue method suggested by MARTINI-BONSIGNORE, possibly supplemented with a reduction of the ascorbic acid present in an oxidized form. The least specific method is the iodine method. The dichlorophenolindophenol method seems to occupy an intermediate position and is recommended by many workers. It was employed, for instance, by HARRIS, NEUWEILER and WIDENBAUER. I made a number of duplicate determinations in order to see how much the titration values with 2 cc. differ from those with 10 cc. and found the values to agree very closely in concentrations above 1 mg. %. In the lower concentrations the 2 cc. method gave somewhat higher values. In saturation tests of this kind the exact absolute value plays a minor rôle. In these tests it is immaterial whether the urine contains 0.1 mg. % or 0.1 mg. %. The value of the method must rest chiefly on the saturation curves, if these give definite results the method must be considered as satisfactory. The same thing applies as to whether twenty-four hour serial concentration tests can replace the twenty-four hour quantity determination. In 6 saturation tests, however, I also collected the urine quantitatively, with but very small losses, and in these cases obtained a very good agreement between the two curves. Titrations were made on fresh amounts of urine in the day, the night urine was collected and titrated in the morning, without the addition of any preservative. This implied, of course, a certain amount of loss in the night values.

I have also determined the ascorbic acid content of the mothers' milk by the same method, but with this difference that 5 cc. of distilled water was added before the addition

of the glacial acetic acid. The methods of determining the amount of ascorbic acid in milk which I have seen described in the literature aimed at obtaining a somewhat clear titration fluid either by centrifugalization or precipitation with acid and filtration. The ascorbic acid content of this fluid is then determined by either the dichlorophenolindophenol method or the methylene method. — With my titration method I followed the ascorbic acid concentrations in the mothers' milk for long periods and succeeded in obtaining series with very uniform values for each mother, on the other hand there were great differences between the values of the milk of the different mothers, and great differences were also found in the same mother at different periods of lactation. In one case I was able to ascertain a daily increase of the ascorbic acid concentration in the milk after a daily supply of pure vitamin C. The method thus seems to be practicable, in spite of the slight difficulty of titrating in a cloudy, white-coloured fluid, but it will be tested still further in future investigations. So far I have made only a few (12) comparative titrations by BAUMANN-RAPPOLT's method. In these tests differences of 0–1.1 mg. % were obtained, my method, which is quickly carried out and is thus made on the freshest breast-milk possible, without filtration, having throughout shown the higher values, never the reverse. Below I shall give an account of some of these determinations of the ascorbic acid content of breast-milk. If the method proves to be practicable it is to be preferred on account of its simplicity, rapidity of execution, cheapness and the small quantities of milk required.

Altogether 55 saturation tests on 42 children between the ages of 2 weeks and 11 months were made.

In the first diagram I have grouped together the saturation curves of 6 children, which had been fed entirely or almost entirely on breast-milk. No. 1 was a girl aged  $1\frac{1}{2}$  months, who was admitted to the hospital when she was 1 month of age owing to inanition. At home she had had supplements of 200 cc. of half-milk. At the hospital the milk secretion quickly rose to about 450 cc., she received only very

small additions of partly little wet-nurse-milk and partly  $\frac{1}{2}$  milk. As appears, already before the saturation she had high concentration values in the urine, 2—5 mg. %. After ingestion of 50 mg. of ascorbic acid per os an increase was immediately obtained up to 35 mg. %. The mother's milk, which was titrated once, contained as much as 7 mg. % of ascorbic acid. The approximate intake of vitamin C per day, calculated from

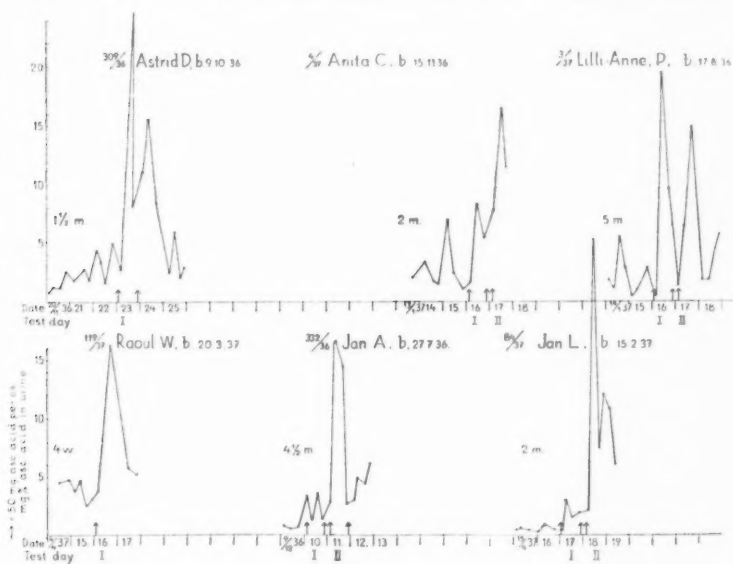


Fig. 1.

the supply of mother's milk, should thus be 30 mg. — No. 2, a girl 2 months old, was nursed at the hospital for erythrodermia desquamativa. At home she had received only breast-milk, at the hospital she was given 4 breast-meals, about 450 cc. of breast-milk daily with a supplement of 150 cc. of skimmed milk gruel. The mother's milk contained about 6 mg. % of ascorbic acid. The approximate daily intake of ascorbic acid was 27 mg. — No. 3, aged 5 months, was admitted to the hospital on account of exudative diathesis. At home the

patient had been fed on breast-milk alone, at the hospital she received about 600 cc. of breast-milk from the mother in addition to 250 cc. of  $\frac{1}{2}$  milk. The mother's milk contained about 35 mg. % of ascorbic acid, the approximate daily intake was 21 mg. — No. 4, 4 weeks of age, was nursed at the hospital for pemphigus neonatorum; received only breast-milk, about 600 cc. daily. The titration value of the milk was about 5 mg. %, the approximate daily intake 30 mg. — No. 5, 4  $\frac{1}{2}$  months of age, was affected with exudative diathesis; received about 500 cc. of breast-milk and 300 cc. of half-milk daily. The mother's milk showed values of a little lower than 3 mg. %. Thus, the approximate daily intake was 15 mg. Finally, No. 6 was a healthy child of a wet-nurse, 2 months of age, which received a daily quantity of about 600 cc. of breast-milk supplemented with 100 cc. of half-milk. The mother's milk showed values of about 3 mg. %; the approximate intake of ascorbic acid was thus 18 mg.

Thus, all these children, who were entirely or almost entirely breast-fed, showed a reaction to a supply of ascorbic acid, which was apparent in the urine concentration already on the first day after an administration of 50 mg. of ascorbic acid per os. But there is an obvious difference between the first 4 saturation curves and the last 2, both in respect to the ascorbic acid concentration before the addition of redoxon and the rise of the curve on the first day. If we calculate the approximate intake of ascorbic acid per kilo body weight it will be seen that for No. 1 it amounts to 10 mg., for No. 2 to 6.5 mg., for No. 3 to 3 mg., for No. 4 to 7.5 mg., for No. 5 to 2.5 and for No. 6 to 3.5 mg. per kilo. That No. 3 seems to be so highly saturated, in spite of the relatively low intake, can no doubt be explained by the fact that at home the child had received a much larger quantity of breast-milk immediately before the test. On the other hand, Nos. 5 and 6, with about equal intake, had previously received a smaller quantity of breast-milk than when the tests were made.

The above saturation curves contrast very sharply with the preceding curves. The first 3 curves are from a healthy



child, 6 months of age when the first test was made, who had been nursed at the hospital from birth owing to the father being affected with pulmonary phthisis. The child had been B. C. G. vaccinated at the hospital. Up to the age of 4 months she had been brought up *allaite mte mixte* with 300–400 cc. of wet-nurse-milk, then up to 5 months of age 190 cc. of wet-nurse-milk and from 5 months of age only

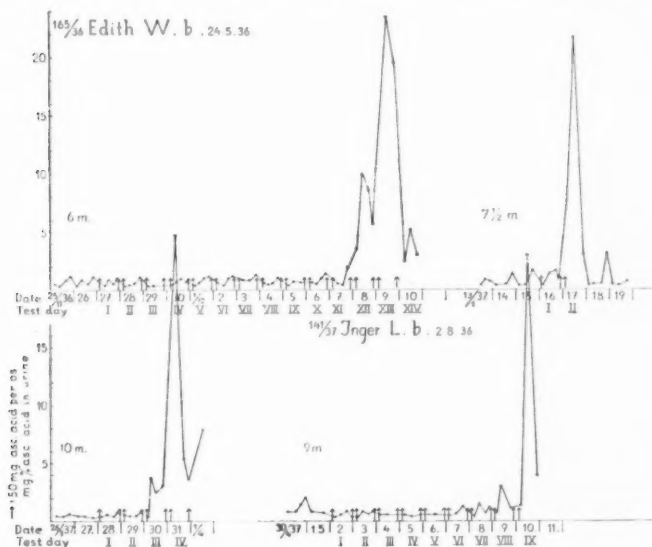


Fig. 2.

$\frac{2}{3}$  milk. Apart from some table-spoonfuls of mashed vegetables she did not receive any addition of vitamins. Her general condition was good. The increase in weight was normal. She had not exhibited any tendency to infection. Her static functions developed somewhat late. She was not affected with rickets. She was somewhat anaemic, the lowest haemoglobin level was 67 per cent at the age of 7 months, but it rose rapidly later. As appears from the curve, no increase in the ascorbic acid concentration is noticeable until the 12th day

of the saturation, that is after an intake of 1100 mg. of ascorbic acid. When re-tested 6 weeks later, however, she showed an evident reaction already on the 2nd day. She had then received 3 tea-spoonfuls of orange juice daily since the preceding saturation test. When tested for the third time at the age of 10 months, she reacted on the 3rd day. ——— The next curve is that of a girl, 9 months of age, who was admitted to the hospital on account of an acute bronchitis and also presented the picture of rather severe rickets and a latent spasmophilia. Otherwise her general condition was rather good, she had increased normally in weight, her static functions were quite good, her haemoglobin content was 78 per cent. With regard to her feeding it is known that she had been bottle-fed from 1 week of age and had received strong milk mixtures, lately 9 dcl. of milk daily. According to information supplied by the mother, she had also received orange juice since she was 5 months old, but there is reason to doubt this statement, at least she did not receive this supplement every day. During the week preceding the test she did not receive at the hospital any addition of vitamin C above the amount contained in our ordinary vegetable meal.

The first curve in Fig. 3 shows a saturation test on a healthy girl, 4 months old, who had been attended at the hospital since birth for social reasons. She was given allaitement mixte mixed diet with about 250 cc. of wet-nurse-milk up to the age of 2 months, which was afterwards followed by entirely artificial feeding. From the age of 3 months she had received an addition of 3 teaspoonfuls of orange juice daily. Her increase in weight had been good. She had not had any infectious disease before the test. The haemoglobin content was 82 per cent. Her general condition was good, and her static functions were normally developed. With this patient I also tried to obtain a quantitative estimation of the amount of ascorbic acid excreted, which is shown in the curves by the vertical broken line. It will be seen that the two curves follow each other very closely. An evident reaction

was obtained in both the serial curve and in the twenty-four hour quantity curve on the 3rd day after the commencement of the saturation test. Whether any significance can be ascribed to the increase of the twenty-four hour quantity on the 2nd day I shall express no opinion, probably this increase lies within the limits of error. — The next curve is that of a girl, admitted to the hospital when 1 month of age owing to the mother's serious illness, and who before admission had

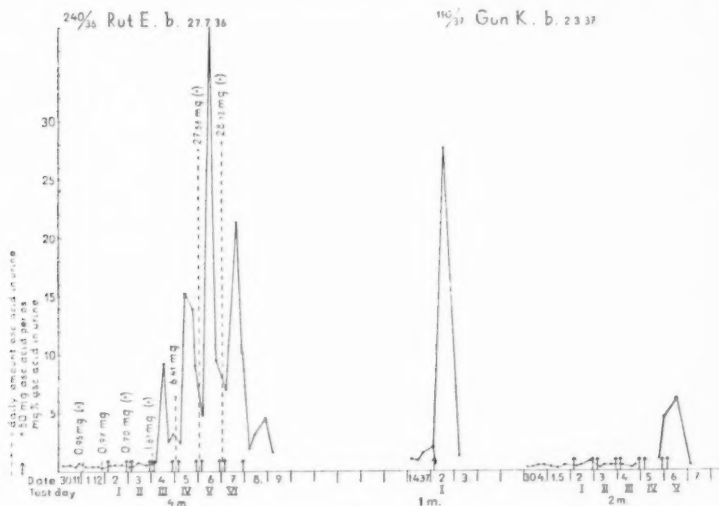


Fig. 3.

been breast-fed. The child was in good health. At the hospital, owing to lack of wet-nurse-milk, she at once received artificial feeding. She was at once subjected to an ascorbic acid saturation test, to which she reacted already after the ingestion of 50 mg. of ascorbic acid. She was re-tested 1 month later, having thus subsisted on  $\frac{1}{2}$  milk without any addition of vitamin C for 1 month. This time she did not react at least until the 4th day, unfortunately I was able to get only one specimen on that day, but on the 5th day she showed an evident, although slight, increase in the concentration.



and at the 3rd test not more than 10 mg. per day, or barely 2 mg. per kilo body weight. In the first test, when 2 weeks of age, the child shows, in close agreement with these figures, high concentration values in the urine already before the saturation, varying between 2 and 10 mg. %, and after the first saturation dose of 50 mg. he excretes ascorbic acid in the urine in a concentration of 29 mg. %. At the second test, at the age of 1 1/2 months, the first serial values are lower than those obtained in the first test, no value being above 2 mg. %. It is true that an evident increase in the excretion was obtained already on the first saturation day, but the reaction is much lower than in the previous test. In this saturation test I also carried out quantitative tests. Before saturation the values are, as seen from the figure, much higher in this case than in that of the bottle-fed child in the preceding diagram. In the 3rd test the values before the saturation fell still further, being seldom higher than 1 mg. %. On the first day no reaction was obtained, but on the second day there was an evident reaction (the specimen for the time of the greatest excretion was lost, but the afternoon value is still increased).

Finally, in Fig. 5 are shown some saturation tests on a healthy child of a wet-nurse. As in the previous diagrams, the daily milk quantities, the ascorbic acid concentrations in the milk, which was titrated every week, and the estimated approximate daily intake of vitamin C are given. At the first saturation test, at the age of 7 weeks, the child received about 22 mg. per day, or fully 7 mg. per kilo body weight; at the second test, she was given a somewhat greater quantity, 30 mg. per day or fully 5 mg. per kilo body weight; at the third test the milk had just run dry and in the last three weeks the daily intake, calculated from the quantity of breast-milk supplied, fell below 10 mg., or less than 1.5 mg. per kilo body weight. The child did not receive any orange juice but was given a supplement of mashed vegetables every day. At the first and second tests she was saturated, reacted

at once with an increased secretion in the urine, but in the third test she did not react until the 4th day.

I shall not here give a detailed account of the results of all the saturation tests carried out, but shall instead try to summarize them briefly. — In 9 saturation tests on 6 breast-fed children, reaction was obtained on the 1st day in 7 cases, on the 2nd day in 2 cases. In these latter it could be shown

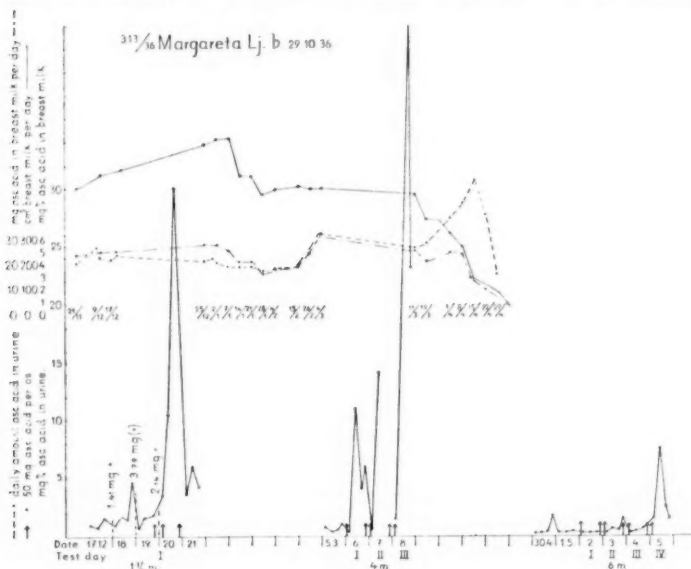


Fig. 5.

that the supply of ascorbic acid in the breast-milk decreased to 2 mg. per kilo body weight. In 11 saturation tests on children which had been given *allaite mte*, 9 cases showed a reaction on the 1st—3rd day, the children receiving the food containing the lowest amount of vitamin C reacting last, in 2 cases a reaction was not obtained until the 4th and 5th day, but these children had at intervals been artificially fed, and they were given only wet nurse milk, and not direct from the breast. These two children reared upon *allaite mte*

mixte, who reacted late, were both being nursed at the hospital for erythrodermia desquamativa, but among the entirely breast-fed children there was also one suffering from the same disease who reacted well on the first day, and thus there is probably no connection between the disease and the vitamin C deficiency. Among the breast-fed children we must also include a child, 1 month of age, who was tested just when she had been put on an artificial diet and then reacted on the first day. In 7 saturation tests on 5 healthy bottle-fed children, who received no addition of vitamin C, reaction was obtained on the 3rd—12th day. In 9 saturation tests on another 8 bottle-fed children, who did not receive any supplement, 1 case reacted on the 2nd day, the other cases on the 4th—7th day. The child which reacted on the 2nd day was a boy, 7 months of age, suffering from pulmonary tuberculosis, who had been fed at the breast until 3 weeks before the test. 5 children with unknown additions of vitamin C reacted on the 5th—9th day, among them being 3 affected with simultaneous rickets and spasmophilia.

In saturation tests on 7 healthy, bottle-fed children, who had received supplements of vitamin C, an evident rise was obtained in 1 case on the 1st day, in 3 cases on the 2nd day and in 2 cases on the 3rd day. In saturation tests on another 6 bottle-fed children, who had received additions of vitamin C, reaction was also obtained on the 1st—3rd day.

It may be added that in no case was any discomfort experienced from the addition of ascorbic acid.

These saturation tests have thus shown a regular difference between breast-fed and artificially fed children, in that the former reacted to an addition of ascorbic acid with an increased concentration of ascorbic acid in the urine on the 1st day, in a few cases on the 2nd day, while the latter required several days, up to 12 days in some cases, to show this increase in the concentration in the urine. Even before the saturation, many of the breast-fed children showed high concentration values in the urine. This difference between breast-fed and bottle-fed children is seen very early, already in the

1st month. No evidence was obtained in support of the theory of a possible vitamin C synthesis during the first half-year. My youngest bottle-fed child was 3 weeks of age and did not react until the 4th day. In the second month the reaction may be delayed until the 6th day. On the whole there appears to be a close agreement between the mode of reaction and the vitamin content of the previous diet. The longer the child has been kept on a diet deficient in vitamin C the longer it will take to react. The assumption of a short period of storage of vitamin C agrees very well with the results of the tests, for children who had been given a diet rich in vitamin C reacted, even after the lapse of several weeks, more rapidly than was to be expected from their present intake of the vitamin. Saturation tests were not carried out to a great extent on sick children, especially not on febrile children, and I have, therefore, no experience of the effect of fever on the vitamin C requirement. It seemed to me to be more important in the first place to examine normal children. The sick children examined were chiefly those affected with eczema, rickets, spasmophilia, and those recovering from simple acute infections and the like, and in these cases no positive difference could be found from the conditions in healthy children with the same vitamin C anamnesis. The fact that rachitic-spasmophilic children all belong to the group of late reacting, unsaturated children need not imply that they occupy a separate position with an increased vitamin C consumption, it may only be an expression of a general unsatisfactory nutrition. By this I do not wish of course to express any opinion as to the possibility of an increased consumption of vitamin C, for instance, during fever or impaired resorption in intestinal disorders, etc. Saturation tests such as I made furnish information only of the degree of saturation shown by the children at the time of the test (subject to an equal resorption), on the other hand they do not supply any direct information concerning the daily requirement. It might be possible from experiments of this kind to estimate the daily requirement of infants, for instance, during fever and normal temperature, by testing the



smallest dose of ascorbic acid supplied which after saturation maintains an increased excretion of ascorbic acid in the urine (WIDENBAUER).

With regard to breast-fed children a close agreement was found between the degree of saturation, expressed in the time of reaction in the test, and that estimated from the amount of vitamin C in the breast-milk. It appears from the tests that breast-fed children may also be unsaturated to a certain extent, but no breast-fed child showed a reaction later than on the 2nd day. The strong concentration in the milk, of the vitamin C supplied to the mother, which may give rise to a great deficiency of vitamin C in the lactating woman (which has been very beautifully demonstrated, among others, by WIDENBAUER and BAUMANN-RAPPOLT), evidently protects breast-fed children in most cases from a deficiency of vitamin C. The tests further emphasize the importance of supplying the mother with a sufficiency of food rich in vitamin C during pregnancy and lactation. As known, the vitamin C content of the milk decreases if the milk is kept, hence it follows that such milk is not so valuable in respect to vitamin C as that supplied direct from the breast. A few saturation tests on children who received pumped and preserved woman's milk confirmed this assumption, these children reacting later than other children of the same age who had received the same quantities of milk at the breast. — Of our bottle-fed children who received additions of vitamin C, generally 3 teaspoonfuls of orange juice daily, only a few exceptional cases reacted already on the first day and showed high concentrations before saturation, the majority of them reacted on the 2nd—3rd day. — Provided that saturation tests of this kind really present a picture of the vitamin C saturation or requirement of the organism, and provided that we wish to obtain the same conditions in artificially fed children as in breast-fed children, it is necessary that the addition of vitamin C be supplied at an earlier stage and in larger doses than is at present customary.

### Summary.

Altogether, 55 ascorbic acid saturation tests were made on 42 infants between the ages of 2 weeks and 11 months. At the same time in the breast-fed children the mothers' milk was titrated for ascorbic acid. Serial determinations were made of the ascorbic acid concentrations in the urine before and during the addition of ascorbic acid in a dose of 50 mg. twice daily. The tests showed that breast-fed children had, throughout, a considerably increased ascorbic acid concentration in the urine already on the 1st day, in a few solitary cases on the 2nd day, while the artificially fed children, who were not given any supplement of vitamin C, did not exhibit increased concentration of ascorbic acid until after several daily additions (from 3 to 12) of ascorbic acid. Already in the first and second month of age a greatly delayed reaction to the supply of ascorbic acid, thus a deficiency of vitamin C could be shown. Children fed on *allaitemente mixte* were either saturated or occupied an intermediate position between breast-fed and bottle-fed children. Children artificially supplied with vitamin C showed an equally rapid reaction as breast-fed children only in exceptional cases. A certain difference in the degree of saturation could also be shown in breast-fed children, which appeared to run parallelly to the difference in the supply of ascorbic acid per kilo body weight with the milk.

The children examined were mostly healthy.

The investigation corroborates the importance of an adequate supply of vitamin C to lactating women and an early and sufficient addition of vitamin C to artificially fed children.

### References.

- BAUMANN-RAPFOLT: Untersuchung zum C.vitamin-Stoffwechsel. Ztschr. f. Vit. Forschung 1937, Bd. 6, H. 1. — DRIGALSKI: Über Vit. C. im Urin von Gesunden und Kranken Kli. Wo. 1935 s. 338. — GABBE: Vit. C. Stu-

dien an Harn und Blut. *Kli. Wo.* 1936 s. 292. — HAHN: Besitzt der junge Säugling eine Sonderstellung im C. Vit. Stoffwechsel. *Ztschr. f. Kinderheilkunde* 1935 s. 442. — HARRIS-RAY: Diagnosis of Vit. C. subnutrition by urine analysis. With a note on the antiscorbutic value of human milk. *Lancet* 1935 I. — HARRIS: m. fl. Diagnosis of Vit. C. subnutrition by urine analysis. *Lancet* 1935 II. — JEZLER-KAPP: Zur Frage des Vit. C. Deficits. *Ztschr. f. Klin. Med.* 130 (1936). — JEZLER-NIEDERBERGER: Zur Methodik der Asc.säurebestimmung im urin. *Kli. Wo.* 1936 s. 710. — NEUWEILER: Über den bedarf an Vit. C. während Gravidität und Laktation. *Kli. Wo.* 1935 s. 1793. —: Vit. C. Stoffwechsel bei Neugeborenen. *Ztschr. f. Vit. Forschung* 1937 Bd. 6, H. 1. — SCHROEDER: Die Ausscheidung der Asc.säure im gesunden und kranken Organismus. *Kli. Wo.* 1935 s. 484. — STEPP-KÜHNAU-SCHROEDER: Die Vitamine 1936. — WACHHOLDER: Die Versorgung des Säuglings mit Vit. C. *Kli. Wo.* 1936 s. 593. — WIDENBAUER: Asc.säurestudien an Säuglingen. *Kli. Wo.* 1936 s. 815. —: Asc.säurestudien an Klein- und Schulkindern. *Jahrbuch f. Kinderheilkunde* 146. — WIDENBAUER u. KÜHNER: Asc.säurestudien an stillenden Frauen. *Ztschr. f. Vit. Forschung* 1937, Bd. 6, H. 1. — WILSTEDT: Die Vitamine. *Kli. Wo.* 1935.

## Aetiologie und Bedeutung des nächtlichen Zähneknirschens.<sup>1</sup>

Von

Dr. R. GOLDMANN,

Facharzt für Ohren-Nasen-Halsleiden in Iglau CSR.

Das nächtliche Zähneknirschen<sup>2</sup> findet sich am häufigsten im Kindesalter, doch auch bei Erwachsenen. Es ist dem Leerlauf des Kaumechanismus gleichzusetzen. Begleitet ist es oft von Husten, Gähnen, Schluckbewegungen, Stöhnen, bisweilen von Aufschreien wie beim pavor nocturnus. Im Gegensatz zu der chronisch-habituellen Form kommt es auch akut und vorübergehend vor.

Ausführlich hat dieses Thema C. E. BENJAMINS<sup>3</sup> behandelt, wobei er zu dem Schlusse kommt:

»1.) Das Zähneknirschen ist ein Symptom der adenoiden Vegetationen. Möge es auch aus anderer Ursache neuropathisch veranlagten Personen vorkommen können, so muss es doch stets Verdacht auf das Bestehen einer vergrößerten Rachentonsille erregen;«, ferner

»2.) es kommt nur in einer Minderzahl der Fälle bei adenoidfreien Kindern vor«,

<sup>1</sup> Nach einem Vortrage, gehalten am 1.12.1936 in der Wiener Laryngologischen Gesellschaft.

<sup>2</sup> Ich sehe von dem Zähneknirschen ab, das als Ausdruck von Krämpfen der Kaumuskulatur bei cerebralen Erkrankungen, vor allem bei der Meningitis, als Teilsymptom von Krämpfen anderer Art vorkommt.

<sup>3</sup> C. E. BENJAMINS: »Zähneknirschen und adenoide Vegetationen«, Bd. 73. 74. Zeitschrift f. O. u. f. Krankheiten der Luftwege 1916.

»3) das Zähneknirschen steht in der vordersten Reihe der Adenoiderscheinungen.«

Hierbei stützt er sich auf den Erfolg der Adenotomie, die wohl in den meisten, jedoch nicht in allen Fällen ein Verschwinden des Zähneknirschen zur Folge hatte. Diese Ansicht BENJAMINS scheint auch heute die herrschende zu sein und ich selbst habe mich wiederholt von ihrer praktischen Bedeutung überzeugt. Hingegen veranlassen mich folgende Beobachtungen die Frage nach der Ursache des Zähneknirschen von neuem zu stellen:

1.) Ich konnte das habituelle nächtliche Zähneknirschen auch bei Erwachsenen konstatieren, die niemals Vergrößerung der Rachenmandel gezeigt hatten. Bei diesen Patienten fanden sich nur katarrhalische Erscheinungen der Nase und des Nasenrachenraumes, zum Teil Erscheinungen von Seiten des Mittelohres und der tiefen Luftwege (Bronchitis, Asthma) (Fall 1 und 11).

2.) Das habituelle Zähneknirschen trat auch bei Kindern auf, bei denen die Rachenmandel nicht oder kaum merklich vergrößert oder bereits aus anderem Grunde entfernt worden war. Hingegen bestanden bei Ihnen Erscheinungen von chronischer bzw. rezidivierender Rhinitis bzw. Nebenhöhlenentzündungen mit Schleimabsonderung im Nasenrachenraum, die wiederholt zu Husten, Räuspern, Entzündungen des Mittelohres, der Tonsillen und der tieferen Luftwege führte (Fall 9 u. 10).

3.) Das Zähneknirschen trat bei Kindern mit vergrößerter Rachenmandel jedesmal gleichzeitig mit akuten katarrhalischen Erscheinungen der Nase und des Nasenrachenraumes auf, um nach Abklingen derselben trotz Fortbestehens der Rachenmandelvergrößerung zu verschwinden (Fall 4 u. 6).

4.) Akut bzw. vorübergehend war das Zähneknirschen bei akuten Otitiden mit oder ohne auffällige Beteiligung der Nase und des Nasenrachenraumes zu beobachten. Fieberanstieg verstärkte das Symptom (Fall 3).

Die Beobachtung des Zähneknirschen bei Erwachsenen und

Kindern ohne Hypertrofie der Rachen tonsille nötigt uns zur Annahme, dass das Symptom an Bedingungen gebunden ist, die wohl vor allem bei Adenoid-Kindern, aber auch bei adenoidfreien vorhanden sind. Diese Bedingung erscheint mir in der Anwesenheit von schleimigem bzw. schleimigeitrigem Sekret im Nasenrachen gegeben zu sein. Sie ist ein nur selten fehlendes Symptom der chronischen wie der akuten Rhinitis mit ihrer wohl regelmässigen Beteiligung der Nasennebenhöhlen, besonders aber der hinteren Siebbeinzellen und der Keilbeinhöhle. Wenn schon unter normalen Verhältnissen die Beteiligung der letztgenannten Nebenhöhlen den Erguss ihres entzündlichen Sekretes in den Nasenrachen nahelegt, so ist er bei vorhandenem Expulsionshindernis, wie es durch Verengung der Nasenhöhle durch anatomische (Septumverbiegung) und pathologische (Polypen) Anomalien, andererseits aber in der Vergrösserung der Rachenmandel gegeben ist, noch leichter möglich. Die Rachenmandelhypertrofie selbst stellt nicht nur für das aus der Nase — in einer grossen Zahl der Fälle sind die Nebenhöhlen an der Hypertrofie nicht nur mitbeteiligt, vielmehr ihre direkte Ursache —, sondern aus ihren entzündeten Krypten selbst stammende Sekret ein überaus schwieriges Expulsionshindernis dar. Lernen viele Kinder doch erst nach der Adenektomie richtig zu schnutzen und mit dem richtigen Schnutzen, das nebenbei auf den Inhalt der Nebenhöhlen aspirierend wirkt, verschwindet der oft monate- und jahrelang bestandene Schnupfen, bzw. die dahinter steckende Nebenhöhlenentzündung binnen kürzester Zeit und mit ihm gleichzeitig die Folgeerscheinungen der Anwesenheit von schleimigem Sekret im Nasenrachenraum, darunter das Zähneknirschen (Fall 8).

Bleibt diese trotz der Adenoidektomie bestehen, so lässt sich bei genauer Untersuchung der Nase und ihrer Adnexe, wozu nicht nur die öftere vordere und hintere rhinoskopische, sondern auch die Röntgenuntersuchung gehört, in der Regel das Bestehen einer Nebenhöhlenaffektion und zumeist auch eines Expulsionshindernisses innerhalb der Nase selbst nachweisen.

So führt uns das, wenn auch oft nur anamnestisch zu erhebende Symptom des nächtlichen Zähneknirschens auf die richtige Fährte, die für die Gesundheit des Kindes noch mehr wie des Erwachsenen oft so bedeutungsvolle Nebenhöhlenaffektion aufzudecken und selbst bei Abwesenheit ihrer gewöhnlichen Folgezustände, sei es von Seiten des Mittelohres, der Tonsillen und der tieferen Luftwege u. a., die Indikation für ihre Bekämpfung zu liefern (Fall 8 u. 9).

Diese beschränke sich in der ersten Zeit auf die Applikation von anaemisierenden Substanzen (verdünnte Lösungen (1:100) von Cocain 5 % und Adrenalin (1:1000) als Spray), Kalkmedikation und derivierende Massnahmen zur Entlastung der Nasenschleimhaut in Form von warmen Bädern, Turnen und sportlicher Betätigung in frischer Luft eventuell in Verbindung mit Luft- und Sonnenbad (Höhensonne in der kalten Jahreszeit). Bleibt nach mehrwöchentlichem Zuwarten und indizierter Spülbehandlung der Kieferhöhle der Erfolg aus, dann ist mit der in eklatanten Fällen schon früher indizierten Septumkorrektion in Form möglichst konservativer Resektion nicht zu zögern. Dieselbe sollte im jugendlichen Alter als kausale Behandlung, die gleichzeitig die lokale Disposition zur chronischen und selbst akut rezidivierenden Rhinitis beseitigt, viel häufiger durchgeführt werden, als es bisher üblich ist, da sie vorbeugend dem jungen Patienten viel Leid zu ersparen imstande ist.<sup>1</sup> Von diesem Gesichtspunkte aus gewinnt das Zähneknirschen für die Beurteilung des Zustandes der Nase und ihrer Nebenhöhlen, nicht bloss des Nasopharynx, und damit auch für die Gesamtpathologie eine nicht zu unterschätzende nosologische Bedeutung.

Was die Erklärung des Zähneknirschens betrifft, wonach BENJAMINS dasselbe als eine »Reflexbewegung ansieht, in dieser Hinsicht vergleichbar mit der Enuresis nocturna, wobei der rezeptive Teil in der rhinopharyngealen Schleimhaut zu suchen ist, während der nervus glossopharyngeus oder die

<sup>1</sup> Die chirurgische Behandlung der Nebenhöhlen kommt erst in zweiter Linie und nur bei präziser Indikation (Polypen, chronische Eiterung etc.) in Frage.

Äste des Ganglion sphenopalatinum die Zuleitung besorgen und Schalt-Neuronen mutmasslich durch das Mittelhirn gehen, um schliesslich im motorischen Trigeminus zu den Kiefermuskeln zu gelangen», so lässt sich dieser vom allgemeinen theoretischen Standpunkte nur beipflichten. Wenn aber für das Zustandekommen dieses Reflexes und der Enuresis BENJAMINS noch eine gewisse erhöhte Reflexerregbarkeit, möglicherweise beruhend auf einer neuropatischen Beanlagung, annehmen muss, deren Äusserungen zur Geltung kommen, wenn der hemmende Einfluss des Grosshirns wegfällt, z. B. während des Schlafes oder Dusels, schwächt er die statistisch so einwandfrei erscheinende Bedeutung der Adenoidektomie wesentlich ab.

Hingegen genügt die Anwesenheit von Schleim im Nasenrachenraum und im Rachen als adäquater Reiz für das Zustandekommen einer Reflexbewegung, die einem vergeblichen Kauakt gleichkommt. Während normalerweise der Kauakt bei der Reizung der Trigeminusausbreitung in der Mundhöhle ausgelöst wird, *springt der durch den Rachen-schleim vom vagoglossopharyngeus fortgeleitete Reiz im Kerngebiet des Mittelhirns vom Schluck- und Atmungszentrum auf das physiologisch mit ihm eng verbundene Kaumuskelzentrum über, um in erster Linie Schluckbewegungen, Gähnen und Husten, in zweiter Linie als Zähneknirschen imponierende Kaubewegungen hervorzurufen.*

Das Zustandekommen des Zähneknirschens kann eine neuropatische Veranlagung sicherlich erleichtern, doch ist sie hierbei nur von untergeordneter Bedeutung. Dafür spricht vor allem auch der von BENJAMINS erwähnte Erfolg der Adenotomie, den ich durch seinen günstigen Einfluss auf die Expulsion des in der Nase und im Nasenrachenraum befindlichen Sekretes erkläre.

Wenn das Zähneknirschen akut im Fieber vorkommt, wie bei der Otitis media (Fall 3), so ist es durch das leichtere Irradieren des Reizes bei der im Fieber vorhandenen toxischen Lähmung des Grosshirns zu verstehen, während der



Reiz im Nasenrachenraum durch die bei der Otitis zu postulierenden Anwesenheit von entzündlichem Sekret gegeben ist.

Fälle: 1.) A. G. 60 Jahre alt, leidet seit Kindheit an pavor nocturnus und Zähneknirschen im Schläfe und wurde wiederholt wegen chronischer Rhinitis und Schwerhörigkeit bzw. »Rachenkatarrh« und Bronchitis behandelt. Die Schleimsekretion im Nasenrachenraum und Verstopfung der Nase haben trotz der Behandlung nicht aufgehört, da die hinteren Siebbeinzellen und die Keilbeinhöhle erkrankt sind, und die Nase wiederholt, besonders im Schläfe, verlegt ist.

Befund bei wiederholten Gelegenheiten: Flattern der Septumschleimhaut nach anderweitig durchgeführter Resektion, mässige Hypertrophie der unteren Muscheln und besonders ihrer hinteren Enden, Sekretion im Nasenrachenraum. Chronischer Mittelohrkatarrh mit Neigung zur Verschlimmerung. Über den Lungen bronchitische Geräusche.

Epikrise: Das seit Jugend bestehende Zähneknirschen ist auch im Alter nicht verschwunden, da die Sekretion im Nasenrachenraum fortbesteht. Vergrösserung der Rachenmandel hat jedoch nie bestanden. Keine ausgesprochene neuropathische Veranlagung.

2.) Georg B., 8jährig, litt wiederholt an Anginen und einmal an beiderseitiger Otitis media mit Rhinitis als Prodromalsymptom von Scarlatina, später an katarrhalischer Otitis. Zeigt häufig Zähneknirschen mit Schluckbewegungen im Schläfe.

Befund: Schwacher Knabe, Rachenmandel unmerklich vergrössert, stärker der obere Pol beider Tonsillen, Sekret im Nasenrachenraum. Im Röntgenbilde erscheint das Siebbein der rechten Seite deutlich verschleiert. Wegen rezidivierender Angina wird im Jahre 1932 die Tonsillektomie und Adenektomie gemacht. Darnach bessert sich wohl die Neigung zur Angina; das Zähneknirschen verschwindet aber erst nach einer Nachkur im Mittelgebirge vollständig.

Epikrise: In diesem Falle kann man ebenfalls der unmerklichen Vergrösserung der Rachenmandel eine wesentliche Rolle beim Zustandekommen des Zähneknirschens nicht zuschreiben, hingegen spricht das Röntgenbild und das häufige Auftreten von Angina für eine aus den Nebenhöhlen stammende retrograde Sekretion, deren Fortbestand nach der Adenektomie das Zähneknirschen solange unterhält, bis sie selbst durch eine Luftkur versiegt.

3.) Johanna P., 1  $\frac{1}{4}$  Jahre alt, Seit 14 Tagen Otitis media acuta, welche die Parazentese notwendig macht. Seit fast  $\frac{1}{2}$

Jahre schläft und atmet das Kind mit offenem Munde. In den letzten 14 Tagen sei der Mutter Zähneknirschen aufgefallen.

Befund: Obwohl in diesem Falle die Rachenmandel offenkundig bereits seit 6 Monaten vergrössert ist, so kann man mit Rücksicht auf die anamnestiche Angabe, dass das Zähneknirschen erst in der letzten Zeit gleichzeitig mit einem frischen Schnupfen und der Otitis aufgetreten sei, nicht die Vergrösserung der Rachentonsille, sondern den akuten Katarrh der Nase und des Nasenrachenraums als auslösendes Moment sowohl für die Otitis als das Zähneknirschen auffassen. Der toxische Reiz von Seiten der Media spielt nur die Rolle eines unterstützenden Faktors.

4.) Marie St., 4 Jahre alte Landwirtstochter, kommt mit der Angabe, dass seit  $\frac{1}{2}$  Jahre der Hals stärker sei, ausserdem trinke das Kind viel und leide des Nachts an Zähneknirschen.

Befund: 3. I. 1933: mässige Struma parenchymatosa des Mittellappens, Hypertrophie der Rachentonsille und der rechten Tonsille, Schleim im Rachen und auch in der Nase.

Behandlung: Inhalationen, da die Entfernung der Rachenmandel vorläufig abgelehnt wird.

9. 6. 1933: Der Durst hat wesentlich nachgelassen, auch sei das Zähneknirschen verschwunden.

Befund: Sekretion in der Nase und im Rachen nicht nachzuweisen, hingegen ist die Rachentonsille nach wie vor ziemlich vergrössert.

Epikrise: In diesem Falle erscheint und *verschwindet* das Zähneknirschen gleichzeitig mit dem als Ausdruck der Austrocknung von Mund und Rachen aufzufassenden Durste infolge der Nasenverstopfung durch die vergrösserte Rachentonsille und den bestehenden Schnupfen *trotz Fortbestandes der Rachenmandelhypertrophie*. Es lässt sich das Zähneknirschen nicht durch die Vergrösserung der Rachenmandel, sondern durch das Bestehen der auch die übrigen Symptome bedingenden Rhinitis erklären.

5.) Marie K., 7jährige Lehrerstochter, hört in der letzten Zeit schlecht mit gleichzeitigem Auftreten von nächtlichem Aufschreien und Zähneknirschen, welches jedesmal vor dem Aufschreien auftritt. Appetitlosigkeit, besonders des Morgens. Das Kind leide an häufigem Schnupfen, in der letzten Zeit sei auch Husten dazugekommen.

Befund: 29.3. 1934: Vergrösserung der Rachentonsille, beiderseits Rhinitis purulenta und Tubenkatarrh.

Epikrise: Auch hier muss man mit Rücksicht auf die Angabe, dass das Zähneknirschen zugleich mit den übrigen Symptomen, vor allem dem pavor nocturnus und dem Husten, erst in der letzten Zeit aufgetreten sei, dem akuten Schnupfen die Haupt-

rolle zuschreiben, da er auch alle übrigen Symptome von Seiten des Mittelohres, den Husten und auch den pavor nocturnus hinreichend erklärt. Speziell die Angabe, dass das Zähneknirschen jedesmal vor dem Aufschreiben stattfindet, weist auf dieselbe Ursache hin, d. i. den im Nasenrachenraum befindlichen Schleim, der einerseits das Zähneknirschen, andererseits durch die Verlegung der Choanen das zum pavor führende beengende Gefühl hervorruft. Dem Bestehen der Rachentonsillenhypertrophie kann man höchstens eine untergeordnete Rolle insofern zuschreiben, als sie mechanisch die Ansammlung des Schleimes im Nasenrachenraum begünstigt.

6.) E. W. 7jähriger kräftiger Knabe erkrankte im Jänner 1934 an beiderseitiger Mittelohrentzündung. Gleichzeitig tritt Zähneknirschen auf, das bis in die letzte Zeit anhält. Das Kind leidet häufig an Schnupfen.

Befund: 20.4.1934: Mässige Hypertrophie der Rachentonsille, Rhinitis beiderseits, ebenso Tubenkatarrh. Im Röntgenbild Verschleierung des rechten Siebbeins und Keilbeinhöhle.

Behandlung: Inhalation, Calcium und allgemeine Abhärtung, wonach sich die Rhinitis und das Zähneknirschen wesentlich bessern, sodass die Eltern von der Operation vorläufig absehen.

Epikrise: Auch in diesem Falle bessert sich das Zähneknirschen gleichzeitig mit der vorhandenen beiderseitigen Rhinitis trotz Fortbestehens der Hypertrophie der Rachenmandel.

7.) V. J. 6 1/2 Jahre alt, Appetitlosigkeit, Schnarchen und Zähneknirschen im Anschluss an Keuchhusten, der seit einem halben Jahre bis jetzt andauert.

Befund: Rhinitis beider-, besonders linkerseits; mässige Vergrösserung der Rachenmandel, im Röntgenbild Verschleierung des rechten Siebbeins und der linken Stirnhöhle, leichter Tubenkatarrh links.

Die Adenektomie ergibt ein Verschwinden sämtlicher Erscheinungen, vor allem auch des Schnupfens, Hustens und Zähneknirschens.

8. Helmut H., 12 Jahre alt, hatte zweimal Mittelohrentzündung durchgemacht, leidet an pavor nocturnus, chronischem Schnupfen, Verstopfung der Nase und an Zähneknirschen.

Die gründliche Entfernung der Rachenmandel hatte wohl eine Besserung der Atmung zur Folge, doch dauert der Schnupfen und das Zähneknirschen weiter an. Die genaue Untersuchung deckt nunmehr eine Septumverbiegung im hinteren Teile und Synechie mit der unteren Muschel auf. Bei der Septumresektion

kommen entsprechend den hinteren Siebbeinzellen Polypen zum Vorschein. Nach diesem Eingriffe verschwindet der Schnupfen und das Zähneknirschen binnen 14 Tagen.

Epikrise: In diesem Falle besteht das Zähneknirschen trotz Adenektomie weiter und verschwindet erst nach Beseitigung des Expulsionshindernisses in Gestalt einer Septumanomalie und der Nebenhöhlenaffection.

9. B. J., 10 Jahre alt, leidet an heftigem nächtlichen Zähneknirschen, das bald von Aufschreien, bald von Husten, Schlucken und auch von Gähnen begleitet ist. Jedesmal wenn ein akuter Schnupfen auftritt, verstärkt sich gleichzeitig der Husten und das Zähneknirschen, um in der warmen Jahreszeit bedeutend abzuflauen, ohne jedoch gänzlich zu verschwinden. Patient hatte wiederholte Schnupfen- und Hustenanfälle in der Kindheit, zweimal Mittelohrentzündung, Keuchhusten, Scharlach, Masern und Variellen durchgemacht. Die Adenektomie wurde restlos bereits im 5. Lebensjahre ausgeführt, ohne dass obige Erscheinungen sich gebessert hätten. Die nun vorgenommene genaue Untersuchung der Nase zeigt eine Crista septi mit Verwachsung im hinteren Muschelabschnitt, die postrhinoskopische Untersuchung: schleimige Sekretion aus der rechten Choane. Das Röntgenbild ergibt eine deutliche Verschattung des rechten Siebbeins.

Epikrise: In diesem Fall steht das Zähneknirschen im Vordergrund der Erscheinungen, wenn es auch abwechselnd von Aufschreien, Husten, Schlucken oder Gähnen begleitet ist. Auch die jedesmalige Verschlimmerung der Erscheinungen bei akutem Rezidiv des chronischen Schnupfens, beruhend auf einer rechtsseitigen Siebbeinerkrankung, wobei die rechtsseitige Nasenverengung durch die Septumsynechie das Hindernis für die Expulsion des Sekretes bedeutet, weist bei Fehlen einer Rachenmandelhypertrophie ausschliesslich auf den Schnupfen als Ursache des Zähneknirschens hin. Die indizierte Septumkorrektion musste bisher wegen häufig interkurrenter Erkrankungen wie Scharlach und Grippe unterbleiben.

10. T. W., Privatbeamter, 24 Jahre alt, leidet seit 14 Tagen an rechtsseitigem Ohrensausen im Anschluss an Angina: An Verschleimung des Halses habe er schon früher gelitten und Zähneknirschen habe er schon seit langem.

Befund: Otitis media acuta dextra, deviatio septi dextra et Rhinitis dextra. Die Rachen tonsille ist nicht vergrössert. Das Röntgenbild zeigt eine deutliche Verschleierung der rechten Keilbein- und der hinteren Siebbeinzellen. Nach der Paracenthese verschwindet das Sausen bald, der Schnupfen, die Verschleimung des Halses und das Zähneknirschen dauern jedoch an.

Epikrise: In diesem Falle handelt es sich um eine akute Mittelohrentzündung, die ebenso wie die vorhergegangene Angina als Folge des akuten Rezidiivs des bestehenden chronischen Schnupfens auf Grund einer Entzündung der hinteren Siebbeinzellen und der Keilbeinhöhle auf der Seite der durch Septumdeviation verengten Nase aufzufassen ist. Das langjährige Zähneknirschen kann in diesem Falle neben der Verschleimung des Halses als Beweis der Chronizität der Nebenhöhlenaffektion aufgefasst werden. Die Behandlung der Nase lehnt der Patient vorläufig ab.

AUS DER PEDIATRISCHEN KLINIK DES KAROLINISCHEN INSTITUTES,  
KRANKENHAUS NORRTULL, STOCKHOLM (VORSTAND PROF. WERNSTEDT)  
UND DEM PATHOLOGISCHEN INSTITUT, UPPSALA (VORSTAND PROF.  
FAHREUS, PROSEKTOR DR. N. GELLERSTEDT).

## **Zur Kenntnis der kongenitalen Tuberkulose<sup>1</sup>.**

Von

**BERTIL HAMNE und NILS GELLERSTEDT.**

Bereits die Hippokratische Schule erkannte, dass Phthisiker häufig von Phthisikern abstammen, was sie veranlasste, die Tuberkulose als eine erbliche Krankheit aufzufassen. Nach der völligen Klarlegung der Ätiologie dieser Krankheit wissen wir aber, dass wir nur von einer erblichen Disposition sprechen können. Es erübrigt dagegen die Frage, ob nicht die Tuberkulose, bzw. die tuberkulöse Infektion angeboren sein und eine Übertragung der Tuberkelbazillen von der Mutter auf das Kind also im intrauterinen Lebensstadium stattfinden kann.

Schon ein Jahr nach der Entdeckung des Tuberkelbazillus glauben LANDOUZU und MARTIN (1883) eine derartige intrauterine Übertragung der Infektion nachweisen zu können. Ein direkter Bazillennachweis bei dem Fötus wurde jedoch nicht erbracht, es handelte sich vielmehr um Impfungsversuche an Meerschweinchen von fötalen Organen. Der Fall wurde u. a. von v. BAUMGARTEN einer Kritik unterzogen, und man hat ihn, da er als sehr unsicher galt, in späteren Zusammenstellungen im allgemeinen nicht aufgenommen.

Erst 8 Jahre später (1891) scheint BIRCH-HIRSCHFELD einen sicheren Beweis in der angedeuteten Richtung erbracht zu haben. Seine sorgfältig beschriebenen positiven Impfungsver-

<sup>1</sup> In etwas gekürzter Form auf der Tagung des schwedischen Ärztevereins, Sektion für Pädiatrie und Schulhygiene, am 9. April 1937 von B. HAMNE vorgetragen.

suche von fötalen Organen sind unter Beobachtung aller Vorsichtsmassregeln ausgeführt worden, und es ist ihm auch gelungen, in Schnitten von der Plazenta und in den Leberkapillaren des Fötus Tuberkelbazillen direkt nachzuweisen. Organveränderungen fand er jedoch nicht. (Der Fall betraf einen 7monatigen Fötus, der im Anschluss an den Tod der Mutter an Miliartuberkulose intrauterin zugrunde ging. Die Miliartuberkulose der Mutter war aller Wahrscheinlichkeit nach von einem Herde in der einen Nebenniere mit Einbruch einer Lymphdrüse in den Duct. thoracicus ausgegangen).

Im nämlichen Jahre legte SABOURAUD einen Fall vor, in dem bei einem 11tägigen Kinde Tuberkelbazillen nicht nur direkt nachgewiesen wurden, sondern in dem auch histologische Organveränderungen tuberkulöser Art in der Leber und Milz vorlagen.

In der Folgezeit erscheinen verhältnismässig zahlreiche Veröffentlichungen über dieses Fach, die Fälle aber, in denen die kongenitale Natur der Tuberkulose bewiesen oder als sehr wahrscheinlich anzusehen ist, sind nur zu einer geringen Anzahl vertreten. Man begnügte sich mit der Feststellung, dass, da die Plazentartuberkulose so äusserst selten sei, ja auch die kongenitale Tuberkulose wenigstens ebenso selten sein müsse (USTINOV). Nur v. BAUMGARTEN vertrat eine andere Ansicht. Er hielt die kongenitale Infektion sogar für die gewöhnlichste Form und stellte eine Theorie über ihre Latenz auf, eine Latenz, die, wie er annahm, auch in einer Folge von Generationen vorkommen könne, um dann plötzlich manifest zu werden.

Es ist ja aber offenbar, dass man die pathologische Anatomie der Plazenta nicht genügend berücksichtigt hat, und es zeigte sich auch, dass, wenn man sich im Ernst mit diesem Problem beschäftigte, die Plazentartuberkulose keineswegs so selten vorkam, wie man zu glauben geneigt war.

Wie SCHMOKL und KOCKEL angeben, war LEHMANN der erste, der den Nachweis erbrachte, dass bei Miliartuberkulose auch die Plazenta in Mitleidenschaft gezogen werden könne. Die besagten Autoren untersuchten selbst 3 Plazenten

(1894), von denen 2 von Fällen mit akuter Miliartuberkulose herstammten und eine von chronischer Lungen- und Larynx-tuberkulose. In sämtlichen fanden sich histologische Veränderungen tuberkulöser Art sowie Tuberkelbazillen, und es ist zu bemerken, dass in sämtlichen Fällen Bazillen in den fötalen Villusgefäßen angetroffen wurden. In dem einen, einem 38 cm langen Fötus, fand man auch im Lig. hepatoduodenale eine Lymphdrüse, in der Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden.

SCHMORL und GEIPEL veröffentlichen 1904 die Ergebnisse einer Untersuchung von Plazenten von 20 tuberkulösen Frauen. Es gelang ihnen, an diesem Material in nicht weniger als 9 Fällen (45 %) Plazentartuberkulose nachzuweisen. Von diesen 9 Fällen starb eine Frau an Miliartuberkulose und eine an tuberkulöser Meningitis, 5 litten an weit vorgeschrittener, eine an mittelschwerer Lungentuberkulose, in einem Fall endlich lag nur beginnende Tuberkulose (»bazillärer Spitzenkatarrh«) vor. In zwei von den Fällen war die Plazentarinfektion bereits im 4. bzw. 6. Schwangerschaftsmonat erfolgt. Die Autoren stellen 19 bekannte Fälle zusammen und halten es nicht für einen Zufall, dass 16 von diesen von SCHMORL und seinen Schülern gesammelt worden sind.

SITZENFREY (1909) fand bei 20 untersuchten Plazenten in 6 (23 %) Schädigungen tuberkulöser Art, und SUGAI und MOUDRE (1912) fanden bei direktem Suchen in 3 von 7 Plazenten von tuberkulösen Müttern Tuberkelbazillen.

Parallel mit diesen erweiterten Erfahrungen über das Vorkommen der Plazentartuberkulose beim Menschen gehen Beobachtungen seitens der Tiermedizin.

Durch die oben angedeuteten und auch durch andere Untersuchungen ist völlig klargestellt, dass die Tuberkulose sämtliche Schichten der Plazenta ergreifen und ein Übergang der Bazillen durch die Villusgefäße und die Nabelvene in den fötalen Kreislauf stattfinden kann. Über die Einzelheiten sei auf SCHMORL und GEIPEL sowie auf SITZENFREY verwiesen.

Es sind jedoch auch andere Infektionswege möglich. Nachdem SCHMORL und GEIPEL das Vorkommen von Tuberkulose in der Lamina basalis des Chorions nachgewiesen haben, wäre



es ja wohl denkbar, dass ein daselbst unter dem Amnion liegender Herd das Amnion durchbreche und auf diese Weise Tuberkelbazillen in das Fruchtwasser gelangten, und die Möglichkeit entstehen könnte, dass die Frucht Bazillen schluckte oder aspirierte. Eine solche Durchbruchsstelle konnten die besagten Forscher auch in einem Fall nachweisen, und mehrere Autoren haben Tuberkelbazillen im Fruchtwasser gefunden (siehe die Lit. bei BEITZKE S. 9). — KRAUSS beschreibt einen Fall von intra partum erworbener Aspirationstuberkulose bei einem 18tägigen Kinde, wo er Mekoniumpartikel in den Bronchioli und Alveolen antraf. Über die verhältnismässig wenigen Beobachtungen bezüglich kongenitaler Tuberkulose per aspirationem siehe auch GIULIANI und die bei ihm angeführte Literatur.

Was die Frage über das Vorkommen eines tuberkulösen Ultravirus und seine Passagemöglichkeiten durch eine gesunde Plazenta anlangt, so kommt BEITZKE 1935 nach Durchforschung der diesbezüglich vorliegenden Literatur und Kritik derselben zu dem Resultat, dass nicht einmal das Vorkommen eines tuberkulösen Ultravirus als bewiesen angesehen werden kann, und Versuche, die z. B. den Behauptungen von DEVRAIGNE, VATIS und van DEINSE über eine derartige Infektionsart in einem beschriebenen Fall zugrunde liegen, können den Leser nicht überzeugen. In diesem Zusammenhang ist auch hervorzuheben, dass ein negatives Untersuchungsergebnis der Plazenta nur im höchsten Grad relativ negativ ist und nicht zu Spekulationen über einen Ultravirus bei einer Infektion der Frucht zu zwingen brauchen. In der Versuchsreihe von SCHMORI und GEIPEL zeigten von den 9 untersuchten tuberkulösen Plazenten nur drei makroskopische Läsionen, bei den übrigen waren mikroskopische Untersuchungen erforderlich, um sie festzustellen, und in der einen, der von der Patientin mit beginnender Spitzentuberkulose stammenden Plazenta, wurden nicht weniger als 2000 Schnitte untersucht, ehe man einen tuberkulösen Herd fand. SITZENFREY musste in einem Fall derselben Sache wegen 6 Monate suchen. Ein sicheres Ausschliessen der Plazentartuberkulose setzt also eine systematische Untersuchung von

Serienschnitten voraus, und eine solche ist wegen der Grösse des Organs nicht gut möglich.

Die theoretisch vielleicht interessanteste Infektionsmöglichkeit ist die germinale. Bei ihr könnte man sich entweder eine Infektion des Spermas oder eine solche des Eies denken. Bisher ist zwar nicht der Nachweis erbracht worden, dass eine Tuberkelbazille in eine Spermie eindringen könnte, wohl aber hat man in verschiedenen Fällen das Vorhandensein von Bazillen im Sperma konstatiert. In diesem Zusammenhang werden häufig die FRIEDMANNschen Versuche zitiert. FRIEDMANN injizierte Tuberkelbazillen in den Hoden oder Samenleiter von Kaninchen, die dann gesunde Weibchen deckten. Er konnte bei 7tägigen Föten Tuberkelbazillen nachweisen, Organveränderungen tuberkulöser Art fand er jedoch niemals. KARLINSKIS Versuche besagen mehr. Er impfte menschliche Tuberkelbazillen in den Hoden von Ziegenböcken ein, die dann tuberkulinnegative Ziegen deckten. Während die Muttertiere gesund blieben, konnte er bei 5 der 9 neugeborenen Zicklein tuberkulöse Veränderungen nachweisen. Die Versuche sind interessant, und BEITZKE fordert eifrig auf, sie nachzuprüfen, auch wenn sie natürlich nicht berechtigen, über das Vorkommen einer angeborenen spermatogenen Infektion beim Menschen Schlüsse zu folgern. Es erscheint uns auch als notwendig, dass bei derartigen Versuchen minutiöse Untersuchungen vorgenommen werden, um die Übertragung der Infektion durch eine tuberkulöse Endometritis bei dem Muttertier auszuschliessen.

FRIEDMANN versucht, auf statistischem Wege eine Stütze für das Vorkommen der spermatogenen Infektion zu finden und gibt an, dass von 983 Fällen von Tuberkulose 51 % väterlicherseits, 32,8 % mütterlicherseits und 15,9 % von Seiten beider Eltern belastet waren. Nach KLEBS sollen 40 % der Kinder konsumptiver Mütter und nur 4 % der Kinder konsumptiver Väter gesund sein, die Tuberkulose beim Vater ist 10mal gefährlicher für die Kinder als die der Mutter<sup>2</sup>. Die Zahlen sind ja erstaunlich, und von anderer Seite liegen Mitteilungen vor, die in einer ganz anderen Richtung sprechen. So gibt USTVEDT an, dass von 480 in tuberkulösen Familien geborenen Kindern 39,7 % in den Familien gestorben sind, wo die Mutter, 19,7 % in denen, wo der Vater krank war, und 16,1 % in den Familien, wo die Geschwister krank waren. Wie TENNBERG fand, litten von 94 Kindern, deren Vater lungenkrank war, 7,1 % und von den 169 Kindern, wo nur die Mutter krank war, 13,6 % an Tuberkulose. Eine ähnliche Erfahrung hat POLLAK gemacht. Das Angeführte ist im übrigen natürlich kein Beweis für das Vorkommen einer spermatogenen Tuberkulose oder umgekehrt.

Dass die Tuberkelbazille in das menschliche Ei eindringen kann, zeigt SITZENFREY (S. 21—23), der bei einem 18jährigen, wegen Adnextuberkulose operierten Mädchen in drei Primordialfollikeln Bazillen fand. Damit ist ja aber nicht gesagt, dass derartige Eier befruchtet werden und eine weitere Entwicklung erreichen können. Über die Versuche, bei denen man nach künstlicher Infektion von Hühnereiern mit Tuberkelbazillen in einzelnen Fällen tuberkulöse Kücken erhalten hat, sagt CALMETTE, man könne die an dem Verhältnismässig grossen Vogelei gewonnenen Erfahrungen nicht ohne Weiteres auf das kleine menschliche Ei übertragen. Es ist wohl auch sehr unwahrscheinlich, dass in ein Ei (bei dem Vogel also in die Keimscheibe) eingedrungene Tuberkelbazillen das Ei so unbeschädigt lassen sollten, dass es befruchtet werden, noch weniger wahrscheinlich, dass es sich entwickeln könnte.

Das Vorkommen einer germinalen Tuberkulose-Infektion beim Menschen scheint also immer noch unbewiesen zu sein.

Wie aus dem Angeführten hervorgeht, haben wir also mit zwei Infektionsmöglichkeiten zu rechnen: 1. über die Nabelvenen und 2. über das infizierte Fruchtwasser. Um den Beweis für eine kongenitale Infektion zu erbringen, sind jedoch folgende Fragen in Erörterung zu stellen:

#### **1. Die Bedeutung des Zeitpunktes, zu dem der Tod eingetreten ist.**

Es ist nicht zulässig, lediglich aus der Ursache, dass ein Kind im Laufe der ersten Lebensmonate an Tuberkulose stirbt, über die kongenitale Natur derselben Schlüsse zu folgern, da auch eine extruterin erworbene tuberkulöse Infektion, wenn sie massiv genug ist, das Kind auffallend rasch töten kann. So beobachtet WASSERMANN bereits im Jahre 1894, wie ein gut entwickeltes Kind gesunder Eltern im Alter von 10 Wochen an vorgeschrittener Lungentuberkulose stirbt, nachdem es 8 Tage, vom 10. Lebenstage an gerechnet, einer Tuberkulose ausgesetzt gewesen war, weil es mit einer lungenkranken Person das Zimmer geteilt hatte. HARRITZ macht ähnliche Beobachtungen an 3, 2 1/2 und 2 Monate alten Kindern. Er meint, dass eine von aussen akquirierte Tuberkulose das Kind im

Laufe von 6 Wochen töten könne. Späteren Erfahrungen nach ist er geneigt, die Zeit auf 1 Monat zu verkürzen. G. HAUSER meint, dass bei mehr als 3 Wochen alten tuberkulösen Säuglingen eine extrauterine Infektion vom anatomischen Standpunkt nicht mehr ausgeschlossen werden kann.

## II. Die Bedeutung der anatomischen Befunde.

### a. Der hämatogene Infektionsmodus.

Das Nabelvenenblut strömt ja zum grossen Teil zu der Leber, woselbst sich der Blutstrom infolge starker Teilung verlangsamt und günstige Bedingungen für ein Zurückbleiben der Bazillen zu entstehen scheinen. Es wäre daher zu erwarten, dass man bei dieser Art von Infektion die zahlreichsten und ältesten Veränderungen in der Leber fände. Alle Autoren sind sich auch darüber einig, dass der Nachweis eines primären Komplexes in der Leber ein Beweis für die kongenitale Natur der Tuberkulose ist. Andererseits strömt eine grosse Menge Nabelvenenblut an der Leber vorbei durch den Ductus venosus Arantii in die Cava inferior. Das meiste von dem Blute der Cava geht jedoch teils durch das Foramen ovale, teils durch den Duct. Botalli an den Lungen vorbei. Von dem ersten Atemzuge an ändern sich aber die Verhältnisse, und wenn die hämatogene Infektion kurz vorher (evtl. sub partu durch Traumatisierung tuberkulös veränderter Villi) erfolgt ist, sind die Chancen für die Entstehung eines primären Komplexes in den Lungen grösser.

### b. Der amniogene Infektionsmodus

kommt auf 2 Wegen, dem aspiratorischen und dem intestinalen, zustande. Das Resultat ist theoretisch gesehen 1. ein primärer Komplex in den Lungen, 2. ein primärer Komplex im Digestionskanal. Vorausgesetzt hierbei ist natürlich, dass die Mutter das Kind nicht gestillt hat, und dass es überhaupt unmittelbar nach der Geburt von der Mutter entfernt worden ist.

Über die Frequenz der kongenitalen Tuberkulose zu einer sicheren Auffassung zu gelangen, ist auf Grund unvollständiger Beschreibungen und vager Angaben bei einer Reihe von Fällen schwierig. Es sind auch die Kritiker in ihrer Auswahl verschieden genau, und in den späteren Zusammenstellungen werden von dem einen Forscher Fälle aufgenommen, die ein anderer ablehnt. Im Jahre 1904 nehmen WHARTIN und COWIE eine sorgfältige Inventierung dieser Frage vor und vermerken als sichere Fälle mit anatomischen Veränderungen und Tuberkelbazillen insgesamt 5 frühere und einen eigenen Fall (lediglich durch direkten Bazillennachweis oder durch Impfungsversuche 16 Fälle, von den letzteren sind einige jedoch von anderer Seite kritisiert). 1913 schätzt HARBITZ die Anzahl der sichergestellten Fälle auf etwa 20 und berichtet selbst über einen Fall, der glaubhaft zu sein scheint, bei dem aber die Möglichkeit einer extrauterinen Infektion (er wurde nicht unmittelbar von der Mutter entfernt) nicht ganz ausgeschlossen sein dürfte. (25 Tage alte Prämaturn mit von Tuberkeln durchsetzten Lungen, makroskopisch aber weder in Leber, Milz noch Darm Tuberkeln. Die Mutter 28 Tage post partum gestorben, der Plazentaransatz zeigte in der Decidua basalis käsige Tuberkeln).

WHITMAN und GREENE, 1912, erhalten aus früheren Zusammenstellungen 38 sichere Fälle mit histologischen Veränderungen in Fötus und Plazenta, 21 Fälle, bei denen nur im Fötus und in der Plazenta, 3 Fälle, bei denen nur im Fötus Tuberkelbazillen nachgewiesen wurden, 4 Fälle mit Bazillen im Fötus und histologisch nachgewiesenen Tuberkeln in der Plazenta, 44 Fälle mit Plazentartuberkulose und 3 Fälle nur mit Bazillen in der Plazenta (ausserdem werden 519 zweifelhafte Fälle von Tbc. cong. angeführt).

SHEER nimmt 1927 insgesamt 42 Fälle auf. SÖDERSTRÖM fügt ihnen 1932 einen eigenen und 5 Fälle von anderen Autoren hinzu.

1935 endlich stellt BEITZKE 61 Fälle von angeborener tuberkulöser Infektion mit tuberkulösen Organveränderungen zusammen, dazu kommen etwa 40 Fälle, bei denen lediglich beim Fötus bzw. bei »Neugeborenen« Bazillen nachgewiesen wurden.

In dieser Zusammenstellung, der besonders gründliche Studien zugrunde liegen, fehlt jedoch ein Fall von schwedischer Seite, was wohl darauf zurückzuführen ist, dass er, in der schwedischen Ärztezeitung veröffentlicht, nicht im Register der Zeitschrift angeführt worden ist. Es ist dies der von A. WALLGREN 1929 mitgeteilte Fall. (Die Mutter starb 3 Std. nach der Geburt an Miliartuberkulose. Das Kind lebte 7 Wochen. Extrauterine Infektion war ausgeschlossen, und der Sektionsbefund mit äusserst starken Veränderungen der Leber und einem walnussgrossen, käsigen Drüsenpaket im Leberhilus, im Lungenhilus aber höchstens erbsengrossen Drüsen, stellen die kongenitale Natur des Prozesses sicher.)

Später, 1936, hat ZARFEL einen Fall von angeborener Aspirations-tuberkulose veröffentlicht.

Es dürften bisher also insgesamt wenigstens 63 Fälle von sicher angeborener nosologischer Tuberkulose bekannt sein. Wir fügen ihnen einen weiteren Fall hinzu, der nicht nur deshalb von besonderem Interesse ist, weil er eine völlig sichere kongenitale Genese repräsentiert, sondern auch deshalb, weil hier ein seltener vorkommender Infektionsweg mit charakteristischer Ausbreitung der Organveränderungen vorliegt.

Der Fall betrifft ein 4 Wochen zu früh geborenes Kind (Journ. Nr. 184,36). Unmittelbar nach der Geburt wurde es am 9. III. 1936 in die Abteilung für Prämaturen, in der ped. Abteilung des Karolinischen Institutes, Krankenhaus Norrtull, aufgenommen, woselbst es bis zum Tode isoliert behandelt wurde. Das Gewicht war bei der Geburt 1910 g, und die Temperatur bei der Aufnahme 35,1°. Der allgemeine Zustand war gut und die Hautfarbe normal. Es wurde mit Brustmilch von einer gesunden Amme ernährt. Da das Gewicht des Kindes nach 10 Tagen noch 110 g weniger als bei der Geburt betrug, erhielt es einen Zusatz von 50 g «Kindermilch» von reaktionsfreien, unter steter Kontrolle stehenden Kühen. Bei dieser Behandlung nimmt das Kind gut an Gewicht zu. 3 Wochen nach der Aufnahme wird notiert, dass die Stühle diarrhoeisch sind, der allgemeine Zustand aber nicht beeinflusst ist. Das Gewicht beginnt nun hinunterzugehen (vom 2. IV. wurde die Kindermilch nicht mehr verabreicht), um dann nach einigen weiteren Tagen katastrophal zu sinken. Das Befinden des Patienten ist schlecht, er fühlt sich kalt an, und deutliche Zeichen von Austrocknung liegen

vor. Starker Schnupfen. Der Zustand wird als hoffnungslos angesehen.

Einige Tage wird Ringersche Lösung subk. verabreicht, dazu 12 g Proton pro Tag, und das Kind beginnt sich wieder zu erholen. Nach noch einigen Tagen wird notiert: rasch fortschreitende Besserung. Gute Hautfarbe. Keine Zeichen von Austrocknung. Den ganzen folgenden Monat steigt die Gewichtskurve an (600 g Gewichtszunahme). Sodann aber beginnt das Gewicht langsam zu sinken, die Stühle werden wiederum dyspeptisch, und der Bauch ist gross und gespannt mit deutlich hervortretendem Venennetz, sichere Zeichen von Aszites sind aber nicht vorhanden. Die Milz wird 2—3 fingerbreit unterhalb des Arcus oder auf der Höhe der Spina iliaca palpiert. Die Leber ist nicht sicher palpierbar. Die Hautfarbe blass.

Der Zustand verschlechtert sich jetzt rasch, das klinische Bild spricht für eine Peritonitis und der Gedanke an die Möglichkeit einer kongenitalen Tuberkulose wird aufgeworfen.

Weiterer Verfall des Kindes, zwei Blutinjektionen sind ohne sichtbare Wirkung und nach unregelmässigen Temperaturen an den 9 letzten Tagen stirbt es am 68. Lebenstage.

Die klinische Wahrscheinlichkeitsdiagnose lautete auf kongenitale Tuberkulose, und zwar nicht zuletzt deshalb, weil eine Nachforschung nach der Mutter ergab, dass sie am 2. Tage nach dem Partus an Tuberkulose gestorben sei. Die pathol. anat. Diagnose: Tbc. caseosa et recens peribronchial. pulm. amb. + tbc. laryngis, intestini, lgl. mesent. et renis + status puerperalis.

Leider war die Plazenta keiner eingehenden Untersuchung unterzogen und auch die Unterleibsorgane der Mutter waren nur makroskopisch untersucht worden.

Da wir von Anfang an leider nicht von der Krankheit der Mutter unterrichtet waren, wurde eine Tuberkulinreaktion nicht früher als 2 Monate nach der Geburt vorgenommen, zu welcher Zeit die Morosche Reaktion (Heftpflaster und Salbe) neg. ausfiel. Das Kind war damals stark heruntergekommen. S. R. zur selben Zeit 24 mm in 1 Std.

*Die Sektion* (Prosektor A. WILTON) ergab folgendes:

Debiles Kind mit stark aufgetriebenem Bauch. Der Nabel buchtet wie ein Fingerhut vor. Das Körperfett ist kräftig reduziert. Die Hautfarbe blass. Spärliche Leichenflecke.

Bei Eröffnung der Bauchhöhle fliesst eine gelbe schleimige Flüssigkeit heraus, und in der Bauchhöhle befinden sich insgesamt ca. 75 ccm dieser Flüssigkeit. Die Milz ist stark vergrössert, und ihr unterer Pol ist mit der hinteren Bauchwand fest verlötet.

Ihre Kapsel ist stark verdickt. An der Oberfläche der Milz findet man hier und da gelbe Knötchen, eines von ihnen ist von der Grösse einer halben Erbse. Die Leber reicht eine Fingerbreite unterhalb des Rippenbogens. Ihre Oberfläche ist mit von stecknadelspitzen—bis zu erbsengrossen Knötchen ganz übersät. An der oberen Fläche des rechten Leberlappens befindet sich etwa in seiner Mitte ein kaum haselnussgrosser, gelblich-weisser Herd aus gelblichem nekrotischem, käsigem Gewebe (Abb. 1). Im Gewebe der Weichteile um die Nabelgefässe herum findet sich eine kräftige Gefässinjektion, und 2 cm vom Nabel entfernt sieht man einen kleinen gelblich-weissen peritonealen Herd. Das Oment zeigt



Abb. 1. Übersichtsbild der Brust- und Baueingeweide.

ebenfalls eine Gefässinjektion und ist von kleineren Knötchen durchsetzt, angeschwollen und narbig eingeschrumpft. Im Mesenterium befinden sich gut erbsengrosse und kleinere, äusserst dicht liegende Drüsen. Die Lungen sind blass. Bei Palpation fühlt man vereinzelte reiskorngrosse Herde, die zumeist an der äusseren Seite der Lunge liegen. Sie haben ein gelblich-weisses Zentrum und sind von einer stark hyperämischen Zone umgeben. Schnitte durch die Lungen ergeben, dass sie mit gelblich-weissen oder gelatinösen, stecknadelkopfgrossen Knötchen übersät sind.

Bei der detaillierten Untersuchung des Lungenhilus waren keine geschwollenen Drüsen anzutreffen.

Die Schleimhaut der Trachea ist blass. Weiter unten in den feineren Bronchien befindet sich glasiger Schleim. Der Thymus o. B.



Der Schädel ist von normaler Form und Wölbung. Hirn und Hirnhäute zeigen nichts Bemerkenswerthes.

(Die Brust- und Bauchorgane wurden ohne detailliertere Untersuchung aufbewahrt, um in toto photographiert zu werden).

*Die pathol. anat. Diagnose: Tbc. miliar, princip. hepat. (Kongentale Tuberkulose?).*

Die eingehende anatomische Untersuchung (Prosektor N. GELLERSTEDT) der im Zusammenhang herausgenommenen fixierten Brust- und Bauchorgane ergab folgendes:

*Die makroskopische Untersuchung: Die Leber ist auffallend vergrößert, im allgemeinen mit miliaren, selten grösseren gelblich-weißen, unter der Kapsel durchscheinenden Herden übersät. Der*

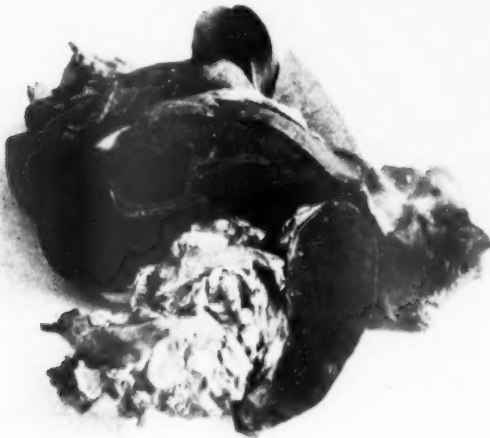


Abb. 2. Übersichtsbild der Baueingeweide (Darm entfernt). Käsiges Herd an der Oberfläche des rechten Leberlappens. Käsiges Mesenteriallymphome. Pankreas von Lymphomen umgeben. Starke Milzvergrößerung. — Etwa  $\frac{1}{2}$  nat. Gr.

isolierte grössere Herd im r. Leberlappen hat einen etwa bohnengrossen Umfang. Ein Schnitt durch diesen Herd zeigt, dass er eine breite Keilform hat mit der Basis an der Oberfläche und mit blossen Auge gesehen, diffus käsig verwandelt ist. Das sonstige

Parenchym ist mit miliaren bis zu hampfsamengrossen (selten grösseren) runden käsigen Knötchen durchsetzt, mehrerorts sieht man, dass sie sich im Anschluss an die Portastränge entwickeln (Abb. 2 u. 3). Die Gallenwege o. B. — In der Leberpforte keine vergrösserten Drüsen. Die Stelle des Ductus Arrantii ohne markierte Veränderungen.



Abb. 3. Leber bei etwas mehr als nat. Gr. An der Konvexität der käsige, infarktähnliche Herd. Käsige Knötchen in den Wänden der Portaverzweigungen bei  $\times$ . Keine Lymphome der Leberpforte, dagegen unten massige käsige Drüenschwellungen der Coeliakaregion.

Die Milz ist erheblich vergrössert (sicher 3—4mal so gross wie normal). Ihre Oberfläche zeigt besonders nach hinten zu auf einer 2kronengrossen Partie leichten Fibrinbelag. Diese Partie hat ihren Abdruck an dem entsprechenden Peritoneum parietale, wo sich eine etwa 2 mm dicke hämorrhagisch angelaufene Verdickung mit Bildung miliarer Knötchen findet. — Im Milzhilus einige höchstens erbsengrosse, feste, käsige Drüsen, die mit Drüsenpaketen längs des Pankreas kontinuierlich zusammenhängen (siehe unten!). Ein Schnitt durch die Milz zeigt teils das Bild einer verhältnismässig dichten Aussaat miliarer und grösserer Herde,

die wie in der Leber im allgemeinen höchstens erbsengross und überall von käsigem Charakter sind, teils hat man das Aussehen multipler Infarktbildung mit braungrauem Farbton (Abb. 4).



Abb. 4. Milz bei etwas mehr als nat. Gr. Im Hilus käsige Lymphome, die mit solchen um den Pankreasschwanz zusammenhängen. In der Nähe des Hilus, sowie im unteren Milzpol landkartenförmige Infarktbezirke. Der grösste Milztuberkel am Schnitt etwa Hanfkorngross.

Das Pankreas liegt zum grossen Teil in käsige Lymphdrüsenpakete eingebettet, die mit Massen von gut erbsengrossen, ebenfalls käsigen Drüsen in der *Mesenterialwurzel*, namentlich in ihrem rechten peripheren Teil zusammenhängen.

*Magen o. B.*

Die Untersuchung des bereits fixierten, nicht aufgeschnittenen *Darmes* zeigt mit Sicherheit folgende Veränderungen: einige cm oberhalb der Valv. Bauhini sieht man einen kaum erbsengrossen, leicht ulzerierten Schleimhautknoten in das Lumen hineinragen.

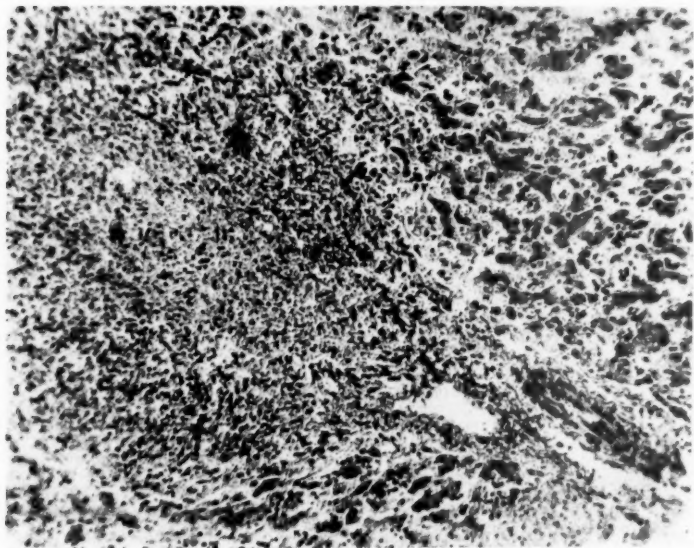


Abb. 5. Periportalstrang mit Leberarterie unten rechts. Daneben Portaast von dessen Wand nach oben links ein tuberkulöser Herd entwickelt ist.

Der Knoten hat einen käseig-trigen Querschnitt. Auf und unmittelbar neben der Valvula ist die Schleimhaut ulzerös mit unterminierten Wundrändern und nekrotisch belegtem, zerfallendem Boden. — Im *Caecum* findet sich ebenfalls an der Valvula ein tiefes, schätzungsweise etwa 10-pfenniggrosses Geschwür mit gefranzten, knotigen Rändern und käsig zerfallendem Boden. — Im übrigen sieht man im Darmkanal keine pathologischen Veränderungen.

*Nebennieren o. B.*

*Nieren:* Auf dem Schnitt zeichnet sich in der Rinde eine geringe Anzahl höchstens miliarer heller Herdchen ab.

*Lungen:* Beide Organe sind gleichmässig mit gelblichweissen bis zu graulichen miliaren oder wenig grösseren Knötchen ziemlich spärlich durchsetzt.

Im *Lungenhilus* keine vergrösserten Drüsen.

Die *Nabelgefässe* haben auf einer Serie von Querschnitten überall sichtbare *Lamina*.



Abb. 6. Periportalstrang mit Leberarterie oben. Mitten im Gesichtsfeld das Portagefäss mit Exsudat und epiteloidzelligen Elementen ausgefüllt. Um das Gefäss reichlich leukozytenhaltiges, tuberkulöses Exsudat.

Der im Obduktions-Protokoll erwähnte gelblich-weiße, 2 cm vom Nabel entfernte Herd hat eine ausschliesslich peritoneale Lokalisation und dehnt sich nicht auf die Nabelgefässe aus.

*Die mikroskopische Untersuchung:* Die *Nabelvenenstrecke* vom Hautnabel an bis einige cm in die Leber hinein, soweit das Gefäss sich makroskopisch überhaupt verfolgen lässt, wird zwecks Einbettung in eine Serie Stückchen geteilt. — Die *umbilicale Hälfte* der *Nabelvene* ist erheblich zurückgebildet und fibrös umgewandelt, in der Richtung nach der Leber zu und in ihrem intrahepatischen Verlauf ist sie besser erhalten, teilweise enthält sie Blut. —

*Nirgends in der Gefässwand bzw. im Lumen bemerkt man Spuren eines tuberkulösen Prozesses. In dem umbilikalen Teil dagegen finden sich in dem praeperitonealen Gewebe in der Umgebung des Gefässes und auch sonst hier und da in dem retroperitonealen Gewebe, zerstreute kleine Tuberkeln (ein Teilphänomen einer allgemeinen Miliartuberkulose). Ebenso kommen auch längs des intrahepatischen Teiles in dem umgebenden Bindegewebe vereinzelte derartige Tuberkeln vor.*

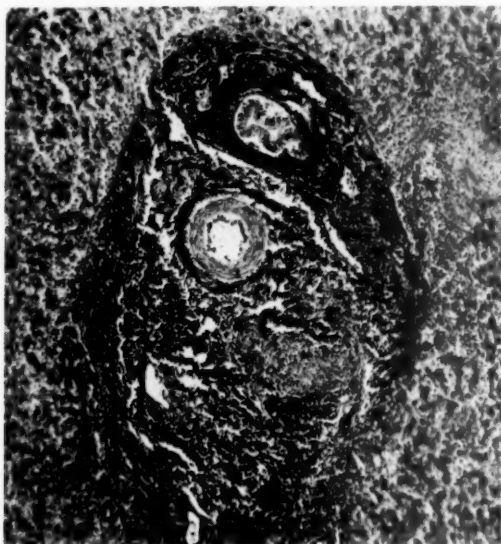


Abb. 7. Periportalstrang mit Leberarterie und Gallengang. Unten rechts von der Arterie ein tuberkulöses Herdchen an Stelle des Portagefäßes.

#### *Nabelarterien o. B.*

*Leber:* Mikroskopisch liegt eine noch erheblich grössere Anzahl tuberkulöser Herde vor, als makroskopisch zu beobachten waren. — Alle Herde sind durch die grosse Tendenz zu käsiger Umwandlung sowie durch einen exsudativen Typus des tuberkulösen Prozesses gekennzeichnet. Man findet nämlich weniger epitheloid-zellige Proliferationen als leukozytär-fibrinöses Exsudat um und in den Nekrosen (Abb. 5). Man sieht jedoch hier und da in den Tuberkeln vereinzelte, ziemlich rudimentär entwickelte Langhans-

sche Riesenzellen. Die Tuberkeln entwickeln sich, wie gesagt, mit Vorliebe in den Portasträngen, und vielerorts findet man hier tuberkulöse Endophlebitiden (Abb. 6 u. 7). Es liegen ausserdem ebenfalls grössere und kleinere Herde auch im Leberparenchym, im allgemeinen jedoch in geringerer Anzahl als in den Portasträngen. Der grösste makroskopische Herd ist zum grösseren Teil käsig umgewandelt. An seiner tiefen Seite, in deutlicher

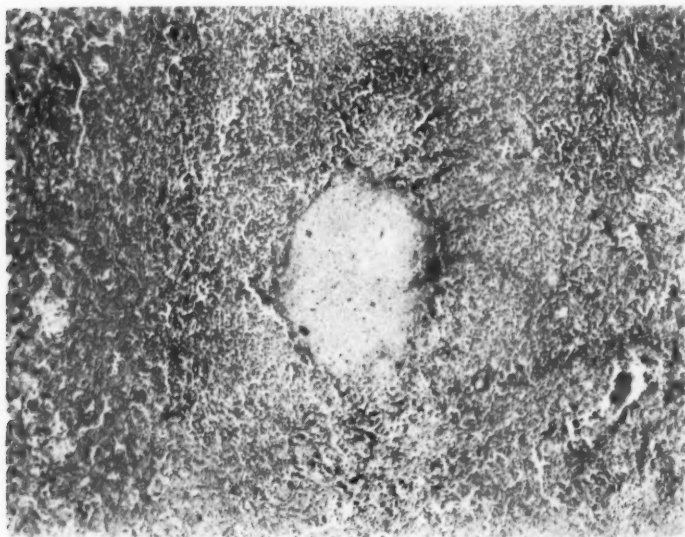


Abb. 8. Käsigc Portaphlebitis an der tieferen Grenze des grossen makroskopischen Leberherdes. Oben rechts Arterienzweig.

Verbindung mit dem Herd wird ein grösserer Portaerweig angetroffen, der der Sitz eines rein käsigcn Endophlebitis ist (Abb. 8). Im Ziehl-Neelsenschen Präparat werden massenhaft Tuberkelbazillen in allen Tuberkeln, auch reichlich phagozytiert in Langhanssche Zellen und mobile Histozyten angetroffen (Abb. 9).

*Milz:* Die massenweise vorkommenden tuberkulösen Herde zeigen eine intensive Tendenz zu käsigcr Nekrose. Im übrigen dominieren exsudative entzündliche Prozesse. Es ist oft schwierig festzu-

stellen, was Infarktnekrose und was Käseumwandlung ist. Einige Trabekelvenen zeigen tuberkulöse Endophlebitiden.

In den *Lungen* und *Nieren* findet sich, wie gesagt, eine ziemlich gleichmässige miliare und supramiliare Aussaat, teilweise mit Ausbildung von Epitheloidzellentuberkeln mit käsigen Zentren. Ver-

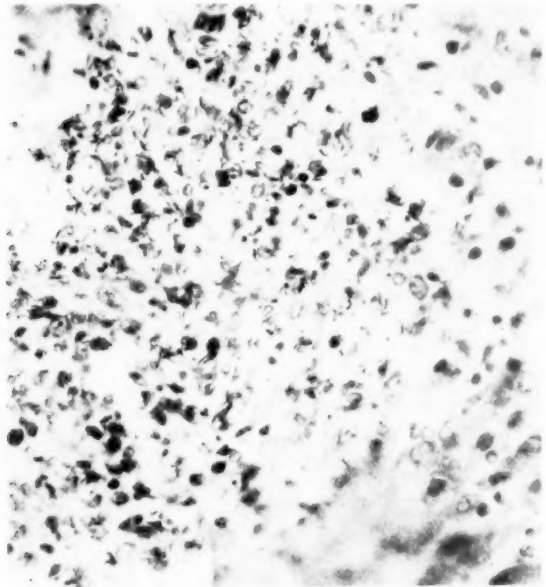
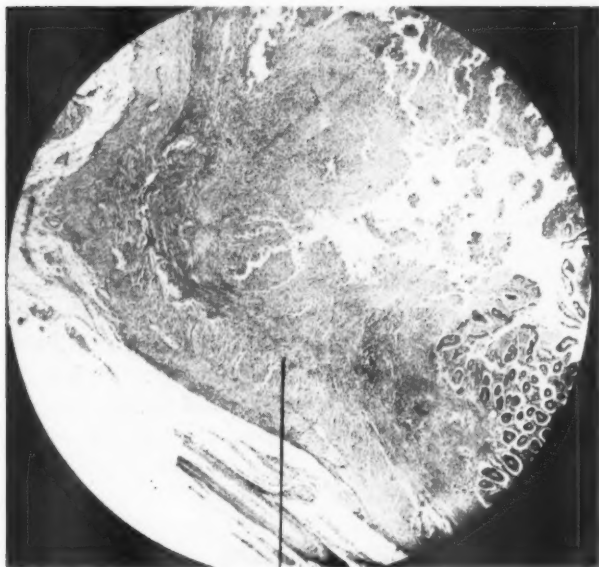


Abb. 9. Tuberkelbazillen in einem Leberherd.

einzelte derartige Herde kommen auch in den *Nebennieren*, in einigen *retroperitonealen* kleinen *Lymphdrüsen*, wie auch überhaupt in dem *retroperitonealen Gewebe* vor.

*Darm:* Alle gefundenen Darmgeschwüre wurden histologisch untersucht. Sie zeigen sämtlich einen käsig-exsudativen Charakter. Die stärksten histologischen Veränderungen befinden sich in dem grössten Geschwür im Cöcum an der Valvula (Abb. 10). In der Umgebung der Geschwüre kleinere Resorptionstuberkeln. Vereinzelte Knötchen auch in der Serosa.





a

Abb. 10. Schnitt durch den Rand des grössten Ileozökalgeschwürs. Starker käsiger Zerfall mit beginnendem Übergreifen auf die Muskularis bei a. Keine deutliche Tuberkelbildung am Geschwürgrund.

Wir finden also in dem vorliegenden Fall eine recht eigentümliche Ausbreitung der tuberkulösen Veränderungen, indem wir teils eine typische Darmtuberkulose finden, bei der die Mesenterial- und Pericoeliakaldrüsen stark in Mitleidenschaft gezogen sind, teils eine mächtige Aussaat von teilweise älteren Herden in Leber und Milz, und endlich Zeichen einer allgemeinen, nicht besonders dichten und starken Miliartuberkulose verhältnismässig späten Datums.

Wollen wir nun an Hand der anatomischen Befunde die kongenitale Übertragungsart der Tuberkulose auf den fötalen Körper klarlegen, so müssen wir in Übereinstimmung mit dem früher Angeführten folgende theoretischen und erfahrungsmässig gestützten Ausbreitungsmöglichkeiten des Prozesses in

Erwägung ziehen: 1. Der rein aspiratorische Infektionsweg muss natürlicherweise eine primäre Lokalisation in Form eines oder mehrerer Herde in der einen oder in beiden Lungen ergeben. Da wir es in dem vorliegenden Fall weder mit vergrösserten, käsigen Hilus- bzw. Mediastinaldrüsen noch mit einem isolierten, als Primärinfekt annehmbaren Lungenherd oder Lungenherden zu tun haben (die einfachen Knötchen in diesen Organen waren alle fast gänzlich von miliarer Grösse und gleichmässig verteilt), so dürfte hier eine aspirierte primäre Infektion auszuschliessen sein. — 2. Die hämatogene Übertragung eines Plazentarherdes durch die Nabelvene muss, wie früher angedeutet, die ersten und stärksten Veränderungen (eine primäre Infektion) erzeugen, und zwar entweder in der Leber oder, direkt über den Duct. Arantii, in den Lungen oder über den Duct. A. und das Foramen ovale, bzw. den Duct. Botalli theoretisch auf jeder beliebigen Stelle im Körper, oder schliesslich an zwei oder mehreren dieser Stellen gleichzeitig. Wie aus dem Obigen hervorgeht, können wir nun ausschliessen, dass in unserem Fall eine primäre, umbiliko-venöse Infektion die Lungen befallen hat. Gegen eine solche Infektionsart mit hepatischer, primärer Lokalisation sprechen hier die Befunde der histologischen Untersuchung des Organes und die Ausbreitung der Nabelgefässe. — Es dürfte dagegen schwierig sein, eine arterielle, primäre Infektion über das Herz und über die fötalen Anastomosen mit Sicherheit auszuschliessen. Man könnte sich auf diese Weise einen primären Komplex im Darm und in der Milz mit sekundärer portagener Infektion der Leber denken. Es ist jedoch an und für sich wenig wahrscheinlich und wäre eigentümlich, dass dann nur Darm und Milz über den Blutstrom primär infiziert, nicht aber gleichzeitig auch z. B. die Drüsen der Leberpforte, die Lungen, die Mediastinaldrüsen und andere Organe in hohem Grade in Mitleidenschaft gezogen worden wären. Um eine solche Launenhaftigkeit bei einem derartigen Infektionsmodus zu erklären, müssten in die Bahn der Nabelvenen äusserst wenig infektiöse Partikel hineingekommen sein. Andererseits sprechen wenigstens die Milz- und Leberbefunde für eine sehr reichliche

Überschwemmung dieser Organe mit Tuberkelbazillen. Wäre das Nabelvenenblut eine längere oder kürzere Zeit mit Tuberkelbazillen überschwemmt worden, so hätte man wenigstens nach 9wöchiger Dauer in dem jungfräulichen Fötal-Organismus noch weiter ausgebreitete tuberkulöse Veränderungen eines primären Infektionstypus finden müssen.

Nehmen wir dagegen den 3. Infektionsweg, der bei einer kongenitalen Tuberkulose möglicherweise in Betracht kommt, nämlich den intestinalen an, so erhalten wir eine völlig annehmbare Erklärung des gesamten anatomischen Bildes. — Wie früher in dieser Arbeit hervorgehoben wurde, kann die Amnionflüssigkeit durch Einbruch eines tuberkulösen Plazentaherdes oder eines tuberkulösen Herdes in der Decidua capsularis mitunter tuberkulös infiziert werden. Da es ferner keineswegs ausgeschlossen ist, dass sich Tuberkelbazillen in der Amnionflüssigkeit stark vermehren können — so sagt z. B. ZARFL: in einem Fall GEIPELS «waren die Bazillen besonders reichlich vorhanden, so dass sie zopfförmige Haufen bildeten. Das bezeugt, dass sie sich im Fruchtwasser vermehrt haben müssen» —, so müssen demnach die Möglichkeiten für eine tuberkulöse Infektion der Frucht per os recht gross sein. Dies ist um so viel mehr sichergestellt, als der Fötus, wie durch den Fund von Lanugohaar und Hautepithel im Darminhalt nachgewiesen ist (H. A. DIETRICH), wenigstens während des letzten intrauterinen Entwicklungsstadiums Schluckbewegungen ausführt.

Die Ausbreitung des tuberkulösen Prozesses im Digestionskanal ist in unserem Fall durch die Lokalisation in die Ileo-coecalregion gekennzeichnet und stimmt insofern mit Fällen von primärer Darmtuberkulose bei Kindern völlig überein. Überhaupt ist ja die Lokalisation in dieses Darmgebiet auch bei Erwachsenen sehr häufig. — Die Unverletztheit des oberen Darmabschnittes und des Ventrikels dürften in unserem Fall wenigstens teilweise dieselben Gründe haben wie bei Kindern und Erwachsenen. Trotzdem dürfte man bei dem Fötus nicht mit einer grösseren Wirkung der Digestionsflüssigkeiten zu rechnen haben, da diese hier ja in rudimentärem Grade se-

zerniert werden. Eher spielt wohl die lokale Gewebeimmunität bei dem Fötus hierbei die dominierende Rolle.

Dass der tuberkulöse Darmprozess in unserem Fall so begrenzt ist, und die Darmschädigungen gegenüber der Leber- und Milzaaffektion in so geringer Anzahl vorkommen, steht keineswegs im Widerspruch mit der Behauptung, dass wir es hier mit einer primären Darminfektion zu tun haben. Es ist nämlich für erfahrene Pathologen nichts Aussergewöhnliches, bei Kindern wie bei Erwachsenen bei primärer bzw. sekundärer Darmtuberkulose in der Ileocecalregion nur vereinzelte Geschwüre zu finden. Hierbei liegt häufig eine offenbare Diskrepanz zwischen der Möglichkeit einer starken Bazillenüberschwemmung des Darmkanals und dem konstatierten anatomischen Befunde vor.

Das makroskopische und das mikroskopische Bild der tuberkulösen Darmgeschwüre weicht hier insofern von dem bei Kindern und Erwachsenen ab, als die Geschwüre einen ausgeprägt käsigen Charakter mit tiefgreifender Nekrose und überwiegend akut-exsudativen Veränderungen der Umgebung aufzeigen. Es liegt klar zu Tage, dass dieser histologische Typus mit der Reaktionsweise des jungfräulichen Fötal-Organismus gegen Tuberkelbazillen zusammenhängt.

Nehmen wir also aus guten Gründen bei unserem Fall eine intestinale primäre Infektion an, denn wir haben nicht den geringsten Anlass für den Verdacht, dass sie wie bei offener schwerer Lungentuberkulose sekundär wäre, so sehen wir, wie sie sich durch die zahlreichen käsigen mesenterialen und coeliakalen Lymphome, die ebenfalls auf ausgeprägt exsudativer Basis entstanden sind, zu einem primären Komplex ausbildet.

Die weitere Ausbreitung der tuberkulösen Infektion im fötalen Körper denken wir uns auf folgende natürliche Weise: Durch Einbruch der Darmgeschwüre oder der käsigen Mesenteriallymphome in Portabahnen entsteht, erleichtert durch die dünnen und leicht zu durchbrechenden Wände der fötalen Gefässe, eine portale Infektion, die natürlich in erster Linie die Leber befällt. Dass die Veränderungen der Leber nicht lymphogen sind, wird wohl am besten dadurch bewiesen, dass

angegriffene Lymphdrüsen in der Leberpforte fehlen, ein Umstand, der seinerseits für die explosionsartig rasche Entwicklung der Leberinfektion sprechen kann. Wir konnten in der Leber käsiges Pylephlebitiden mit Massen von Bazillen sehr schön beobachten. An einer Stelle entsteht tatsächlich das Bild eines tuberkulösen Infarktes, auf dem man sowohl den durch käsiges Massen verstopften, grösseren Portazweig als den infarktformigen käsigen Herd an der Oberfläche der Leber sieht. Es war dieser grösste Leberherd, der sich bereits bei der Sektion deutlich auf dem rechten Leberlappen abzeichnete, und der wohl bei einer ersten Betrachtung für einen hämatogenen umbilikovenösen Primärinfekt gehalten werden könnte. Dies war jedoch sicher nicht der Fall. Der Herd lag weit vom Eintritt der Nabelvene entfernt, und die zahlreichen käsigen Vaskulitiden im Organ lassen sich unschwer in Portazweigen lokalisieren, in deren Umgebung ebenfalls zahlreiche käsiges Herde vorkommen.

Von den gleichfalls überwiegend exsudativ-nekrotischen Leberherden hat die Infektion dann auf das Lebervenen-system übergegriffen, und zwar entweder durch arrosiven Einbruch in einen grösseren Zweig, oder, was vielleicht wahrscheinlicher sein dürfte, durch einfachen kapillaren Bazillentransport, da in den Lungen, wie auch in den Nieren, Nebennieren und in dem retroperitonealen Gewebe doch nur kleine Tuberkeln in verhältnismässig geringer Anzahl vorhanden waren. Der grössere Teil dieser spärlichen miliaren Aussaat dürfte also hämatogen und sekundär von der Leber durch die fötalen Anastomosen ins Herz oder möglicherweise auch infolge von Einbruch einer Lungentuberkel in eine Lungenvene vor sich gegangen sein.

Etwas schwieriger ist in unserem Fall die äusserst starke und scheinbar infarktartige Affektion der Milz zu erklären. — Dass diese massive Überschwemmung durch eine arteriell hämatogene Verbreitung über die Nabelvene und das Herz verursacht worden wäre, ist, wie früher erwähnt, in Anbetracht der sonstigen leichten miliaren Aussaat sehr unwahrscheinlich.

Wir müssen uns hier statt dessen einen massiven Einbruch in einen der lienalen Gefässtämme denken. Die diesbezüglich vorgenommene präparatorische Nachforschung ergab jedoch, wohl zunächst wegen des äussert kleinen Kalibers der A. und V. lienalis des debilen Fötal-Körpers kein sicheres Resultat. Jedenfalls waren diese Gefässtämme in voluminöse käsige Massen eingebettet, die zum grossen Teil aus zusammengebackenen coeliakalen, sich hinter dem Pankreas und an ihm entlang bis zu dem Milzhilus erstreckenden Lymphdrüsenpaketen bestanden. Die Möglichkeit, dass eine mit blossem Auge freilich nicht sichtbare käsige Arrosion eines der hier befindlichen Milzgefässe vorlag, scheint also sehr gross zu sein.

Die Milz- und Leberveränderungen scheinen in bezug auf ihre Grösse, Ausbreitung und somit Altersentwicklung ungefähr gleichartig zu sein, und es erhebt sich nun die Frage, ob die beiden Organe vielleicht gleichzeitig durch eine portale Infektion mit Bazillen überschwemmt worden sind. Ist dies der Fall, so könnte man bei der Milz eine retrograde, venöse Embolie in diesem Organ voraussetzen. Es liesse sich denken, dass eine blossе Kompression des Bauches bei der Pflege des Kindes oder dgl. genügt hätte, um eine solche Embolisierung von einem im Einbruch begriffenen tuberkulösen Prozess der Venenwand auszulösen.

Fragt man sich endlich, zu welchem Zeitpunkt während des intrauterinen Lebens bis zur Geburt die tuberkulöse Infektion des fötalen Körpers etwa stattgefunden hat, so kann man hierüber nur Vermutungen aussprechen. Man muss da in erster Linie mit der sehr annehmbaren Möglichkeit rechnen, dass die grössten und somit vermutlich auch die ältesten der gefundenen Herde sich sehr wohl während der 9-wöchigen postnatalen Lebenszeit haben ausbilden können, dass also die tuberkulöse Infektion zur Zeit der Austreibung entstanden ist (wäre das Kind unmittelbar nach der Geburt infiziert, evtl. dadurch dass es im letzten Augenblick Uterus- oder Vaginalinhalt einschlürfte, so kann man ja kaum von einer kongenitalen Ansteckung *im eigentlichen Sinne* sprechen).

Aus der histologisch akuten und exsudativen Art der tuberkulösen Herde ist es ersichtlich, dass sie den Umfang, den sie — angenommen nach einer Dauer von 9 Wochen — bei der Sektion zeigten, rasch genug erreichen konnten (vgl. die mitunter rasche Ausbreitung einer käsig exsudativen tuberkulösen Pneumonie! Vgl. auch HARBITZ, GHON u. a). Scheint uns also ein solcher Zeitpunkt der Entwicklung recht annehmbar, so ist es uns andererseits verständlich, dass die Infektion in unserem Fall nicht gut zu einem viel früheren Datum stattfinden konnte. Wenn eine mangelhafte Entwicklung des Neugeborenen einen die Mortalität wesentlich erhöhenden Faktor, insbesondere auch bei Infektionen bedeutet, so muss dies in noch höherem Grade unter intrauterinen Verhältnissen bei einem nicht reifen, lebensstauglichen oder kaum lebensstauglichen Fötus Gültigkeit haben. Wir können es daher als wahrscheinlich ansehen, dass eine virulente, massive intrauterine Tuberkuloseinfektion, die den Fötus so frühzeitig, sagen wir im 7. oder 6. Monate, trifft, rasch zu seinem Tode oder evtl. zu einem späten Abort geführt hätte. Trotzdem ist es natürlich nicht ausgeschlossen, dass eine latente bazilläre Übertragung auf die Frucht zu einem früheren Zeitpunkt irgendwie stattgefunden hat. Jedenfalls ist es nicht unwahrscheinlich, dass das Kind erst beim Geburtsakt infiziert worden ist. Dieser kann infolge uteriner Kontraktionen auf traumatischem Wege einen Durchbruch eines plazentaren oder eines anderen amnionnahen Herdes in die Amnionhöhle herbeigeführt haben.

In dem Angeführten wurde erwähnt, dass aus den letzten 50 Jahren zwischen 60 bis 70 Fälle von kongenitaler Tuberkulose sowie etwa 40 Fälle, in denen lediglich ein intrauteriner Übergang von Tuberkelbazillen von der Mutter auf das Kind nachweisbar war, zu unserer Kenntnis gelangt sind. Dies ist ja keine hohe Anzahl und besagt nichts über die wirkliche Frequenz der kongenitalen Tuberkulose. Da die Prognose in den sichergestellten Fällen nicht nur für das Kind, sondern im allgemeinen auch für die Mutter infaust war, hat man dieser Sache keine grössere praktische Bedeutung beigemessen. Die Kenntnis, dass Bazillen auch bei einer verhältnismässig

leichten Tuberkulose dann und wann im Blut kreisen können, und solche Beobachtungen wie die SÖDERSTRÖMS, wo die Mutter bei der Geburt sowohl als auch bei der Veröffentlichung des Falles 5 Jahre später (1932) ein gutes Allgemeinbefinden aufweist, geben jedoch Veranlassung zu einer modifizierten Auffassung. Und was die Prognose für das Kind anlangt, kann ja, theoretisch gesehen, eine kongenitale Infektion beliebig geringfügig und somit die Möglichkeit vorhanden sein, dass sie überlebt wird. WALLGREN nahm, ausgehend von seinen bekannten Tierversuchen, 1921 die Frage über die Resistenz des Säuglings gegen Tuberkulose auf und legte klinische Beobachtungen aus der Literatur vor zur Stütze seiner Ansicht, dass die Prognose einer tuberkulösen Infektion des Säuglings keineswegs so ungünstig zu sein braucht, wie man bis dahin zu glauben geneigt war, wenn man nämlich die Stärke der Infektion berücksichtigt, was zu bestätigen wir auf Grund der grösseren diagnostischen Möglichkeiten immer wieder Gelegenheit haben<sup>1</sup>. Wir haben jedoch natürlich mit einer geringeren Widerstandskraft bei dem prämaturen Kinde, um das es sich ja bei einer kongenitalen Tuberkulose handelt, und mit einer ungünstigeren Prognose je früher im Fötalstadium die Infektion stattfindet, zu rechnen. Die amniogene Ansteckung muss dabei gefährlicher sein, da der Fötus bei Schluckbewegungen und asphyktischen Zuständen einer iterierten Infektion ausgesetzt sein kann, während die hämatogene Infektion auf Grund des Gehalts des Blutes an baktericiden Stoffen von der Mutter schwerlicher zustande kommen dürfte.

Um über die oben angedeuteten Fragen Klarheit zu erlangen, sind weitere vielseitige Untersuchungen, die einen grösseren Zeitraum umspannen, vonnöten. Eine systematische Erziehung von Kindern tuberkulöser Mütter wenigstens im ersten Lebensjahre in einer tuberkulosefreien Umgebung und regelmässige Tuberkulinprüfungen sowie eine Befolgung des LÖWENSTEINschen Rates, bei der Entbindung jeder tuberkulösen

<sup>1</sup> Hiermit ist jedoch nichts über die Prognose auf lange Sicht gesagt; vgl. diesbezüglich G. HERLITZ.



Frau das Blut der Nabelvenen und, wie wir hinzufügen möchten, auch die Amnionflüssigkeit auf das Vorhandensein von Tuberkelbazillen zu untersuchen, könnten vielleicht unsere mangelhaften Kenntnisse in dieser Beziehung bereichern.

### **Zusammenfassung.**

Nach einer kurzen Übersicht über den heutigen Stand unserer Kenntnisse der kongenitalen Tuberkulose und einer Erörterung ihrer Diagnostik wird über einen einschlägigen Fall berichtet.

Das Kind wurde 4 Wochen zu früh geboren. Es war niemals mit seiner Mutter zusammen gewesen, sondern wurde unmittelbar nach der Geburt in die Abteilung für Prämaturen der pediatriischen Klinik des Karolinischen Institutes, Krankenhaus Norrtrull, übergeführt. Eine extrauterine Infektion ist ausgeschlossen. Es starb am 68. Lebenstage unter dem Bilde einer Peritonitis mit palpabler, stark vergrößerter Milz. (Die Mutter starb am 2. Tage nach dem Partus. Path. anat. Diagnose: Tbc. caseosa cavernosa et recens peribronchial. pulm. amb. + tbc. laryngis, intestini, lgl. mesent. et renis).

Im vorliegenden Falle musste die intrauterine Infektion amniogen und intestinal gewesen sein. Anatomisch lag nämlich ein typischer primärer Komplex im Darm (in der Ileocecalregion) vor. Von hier aus fand eine portagene Infektion der Leber und wahrscheinlich auch in retrograder Richtung der Milz statt. Sie verbreitete sich als eine spärliche Miliartuberkulose weiter über die Leber auf die Lungen und über das Herz auf die sonstigen Organe. Der tuberkulöse Prozess war ausgeprägt exsudativer Art. Massen von Bazillen waren in den Herden nachweisbar.

Es wird die Möglichkeit einer intrauterinen Infektion sub partu erörtert.

Unter bislang bekannten zwischen 60 bis 70 Fällen von kongenitaler Tuberkulose ist dies der dritte mit einem sichergestellten primären Komplex im Darms. Von den beiden früheren (MÖLLER 1918 und GROSSER 1929) ist der Fall MÖL-

lers von besonderem Interesse, da das Kind, trotzdem es nur 67 Stunden nach der Geburt lebte, eine ausgedehnte Tuberkulose des Darms und der Mesenterialdrüsen aufzeigte.

### Literatur.

- BEITZKE, H.: *Erg. d. g. Tuberkuloseforsch.*, 1935, 7: 1 (Lit.). — BIRCH-HIRSCHFELD: *Zieglers Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1891, 9: 384. — CALMETTE: *cit. nach BEITZKE*. — DEVRAIGNE, VALTIS u. VAN DEINSE: *Bull. Acad. de Méd.*, 1933, 110: 290. — DIETRICH, H. A. i Halban Seitz Handbuch, del 6: 1. — FRIEDMANN, F. F.: *Virch. Arch.*, 1905, 181: 150. — GIULIANI, G.: *Pathologica*, 1934, 26: 112. — GROSSER (*cit. nach BEITZKE*, S. 18). — HARBITZ, F.: *Münch. med. Wehschr.*, 1898, 25: 66. — HAUSER (*cit. nach GHON u. KUDLICH in Engel-Pirquet's Hdb. d. Kindertuberkulose*, 1930, 1: 20). — HERLITZ, G.: *Studien ü. d. Prognose der ockulten Kindertuberkulose*, Diss., *Acta Ped.*, Vol. 19, Suppl. II. — KARLINSKI, J.: *Thier-med.*, 1905, 9: 414. — KLEBS (*cit. nach FRIEDMANN*, S. 153). — KRAUSS, E.: *Centralbl. f. allg. Path. u. pathol. Anat.*, 1935, 63: 273. — LANDOUZU u. MARTIN: *Revue de med.*, Paris 1883: 3. — LOEWENSTEIN, E.: *Beitr. z. Klin. d. Tuberkulose*, 1935/36, 87: 57. — MÖLLER (*cit. nach BEITZKE*, S. 18). — POLLAK (*cit. nach WALLGREN*, S. 404). — SABOURAUD: *Cpt. r. Soc. Biol.*, 1891, 8. 674. — SCHEER (*cit. nach SÖDERSTRÖM*). — SCHMORI u. GEIPEL: *Münch. med. Wehschr.* 1904, 51: 1676. — SCHMORI u. KOCKEL: *Ziegler Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 1894, 16: 313. — SITZENFREY, A.: *Die Lehre von der kongenitalen Tuberkulose mit besonderer Berücksichtigung der Plazentartuberkulose*. Berlin, 1909. Verlag von S. KARGER. — SUGAI u. MOUDRE: *Ztrbl. f. Bakteriöl.*, 1912, 67: 232. — SÖDERSTRÖM: *Acta Tub. Scant.*, 1932, 6: 306. — TENNBERG (*cit. nach WALLGREN*, S. 404). — USTINOV, A.: *Arch. f. Khk.*, 1898, 25: 66. — ÜSTVEDT (*cit. nach WALLGREN*, S. 404). — WALLGREN, A.: 1. Fall av kongenital tuberkulos, *Sv. läkartidn.* 1929, 26: 482. 2. Om resistensen mot tuberkulos vid späid älder, *Sv. läkartidn.*, 1921, 18: 381. — WASSERMANN, A.: *Ztschr. f. Hyg. u. Infektionskr.*, 1894, 17: 343. — WARTHIN, A. S. u. COWIE, D. M.: *J. inf. Dis.*, 1904, 1: 140. — WHITMAN, R. C. u. GREENE, L. W.: *Arch. int. Med.*, 1922, 29: 261. — ZARFL, M.: *Zur Kenntniss der ang. Aspirationstuberkulose*, 1936.

**La carie dentaire chez le Rat blanc comme conséquence  
des troubles provoqués dans les conditions acido-basiques  
de l'organisme. Rôle des variations comme facteur  
déterminant de la carie dentaire.**

**Communication préliminaire**

par

**STEN FORSHUFVUD.**

La carie dentaire, la maladie la plus courante de notre époque, est un mal qui se caractérise par une décalcification, un ramollissement et une destruction progressive des tissus dentaires extra-alvéolaires durs. En apparence, le processus de décomposition s'étend des faces extérieures de la dent dans la direction de la pulpe, c'est à dire que l'infection se développe à partir de la bouche.

Sur la question de savoir si l'infection provoque réellement la maladie ou si les microbes ne se développent que dans un tissu déjà nécrosé, on n'a pas pu s'entendre.

D'après la conception classique de MILLER (la théorie dénommée chimique-parasitaire), la carie dentaire serait la conséquence de fermentations acide-lactique dans les cavités ou dans les recoins des faces de dents. Les microbes, après que l'acide a perforé l'émail se développeraient dans les canalicules de dentine, et, là, continueraient à décomposer la dentine par les actions réciproques des microbes acidogènes et protéolytiques. Les microbes seraient donc la cause directe et active de la carie dentaire.

D'après cette théorie, certaines conditions extérieures de la bouche, une mauvaise hygiène buccale, une mauvaise structure des dents et une formation des arcades dentaires anormale sont des facteurs déterminants de la présence ou de l'absence de carie dentaire. Pour expliquer pourquoi des personnes ayant une mauvaise hygiène de la bouche et une mauvaise structure des dents peuvent cependant être indemnes de toute carie, MILLER alléguait la possibilité que ces personnes jouissent d'une immunité contre les microbes de la carie dentaire. D'après la théorie de Miller, la carie dentaire serait une maladie tout à fait indépendante, qui n'a rien d'essentiellement commun avec l'état de santé de l'organisme en général. Il ne nous semble pas nécessaire d'entrer ici dans le détail des absurdités qu'il y a dans cette théorie; nous nous bornons à constater que la théorie n'a pas donné satisfaction à la curiosité scientifique.

En découvrant les vitamines, on a attiré l'attention sur la possibilité que le manque de quelqu'une des vitamines provoquât la carie dentaire. Le manque de certains sels minéraux, surtout des calcaires et des phosphates, a été discuté. À ce sujet, tantôt on a fait du manque de ces éléments spéciaux une explication de la détérioration de la structure des dents pendant leur période de genèse, en s'en tenant pour le reste, à la théorie de Miller (M. MELLANBY, TÖVERUD, parmi d'autres), tantôt on a considéré la carie dentaire comme un processus vital de l'organe dentaire et le développement des microbes dans les trous de carie seulement comme un processus secondaire (HOWE, BODECKER, parmi d'autres). HOWE et ceux qui ont voulu suivre sa conception considèrent donc la carie comme une indication directe de l'état de santé actuel de l'individu. BUNTING, parmi d'autres, considère la carie dentaire comme une indication directe concernant l'état de santé de l'individu, mais regarde toujours les microbes comme la cause directe de la décomposition des dents. Le milieu favorable au développement des microbes dans la bouche dépendrait de l'état de santé de l'individu.

Qu'on se soit arrêté à la théorie de MILLER ou à la conception de HOWE ou à celle de BUNTING, sur la question de la carie, on s'est entendu sur ce point que la nutrition de l'individu est pour l'état des dents d'une importance déterminante. Tandis que l'école de MILLER a seulement considéré que la nutrition joue un rôle pour les dents pendant la période de leur genèse, les autres écoles ont voulu voir dans les symptômes de carie la preuve que la nutrition actuelle de l'individu est défectueuse.

Des enquêtes cliniques et ethnographiques de BOYD, DRAIN, HANKE, HAWKINS, MELLANBY, LENNOX, PRICE, SCHIÖTZ, entre autres, ont servi de motifs à cette conception généralement répandue que la carie dentaire serait un symptôme du manque dans la nourriture de quelque élément.

MARTHA JONES est convaincue que la carie est causée par un surplus, dans la nourriture, des matières qui donnent une cendre acide, une conception qui a été adoptée aussi par FORBES et GROVE, entre autres. FORSHUFVUD, qui a conçu la carie dentaire comme un symptôme d'un trouble dans l'équilibre du métabolisme de l'organisme, *déclare que ce n'est pas la composition de la nourriture en elle-même, qui est déterminante dans l'apparition de la carie dentaire si la nourriture est telle que l'individu peut vivre, mais que ce sont les changements fréquents de régime auxquels l'organisme peut être soumis qui provoquent le dérangement de l'équilibre du métabolisme, dont la carie dentaire est un symptôme qui se manifeste relativement vite.*

Il a émis l'hypothèse de travail que *des variations et des irrégularités trop fréquentes dans l'alimentation provoquent un dérangement de l'équilibre du métabolisme qui se manifeste par la carie dentaire et qui ne peut pas être empêché par une alimentation pourtant riche en sels et en vitamines et en autres substances nutritives, si l'on apporte à l'organisme les matières nécessaires, vitamines, sels, protéines, hydrates de carbone, etc., d'une façon irrégulière et variée, variée quant à la quantité et quant aux sources.* Le corps perd alors la possibilité d'établir par adaptation un équilibre bon et sûr de métabolisme. *Le bénéfice de l'adaptation est donc perdu.*

Une alimentation complète, régulière, monotone est, d'après lui, la seule qui garantisse de bonnes dents. Comme modèle d'une telle alimentation, Forshufvud considère l'alimentation traditionnelle de la France, sauf pour le pain blanc, qui devait être substitué par un pain complet ou l'alimentation d'autrefois des paysans suédois.

Cette hypothèse de travail, qui sort de découvertes expérimentales et cliniques et sur laquelle peuvent être établies une thérapeutique et une prophylaxie, est la seule théorie de la carie qui donne une explication logique du fait que la carie atteint le développement qu'elle atteint aujourd'hui dans les sociétés modernes, et du fait que les populations isolées et primitives ont joui d'une bonne dentition. Elle donne aussi l'explication du fait remarqué par Forshufvud que l'on obtient une cicatrisation des lésions de carie quand le sujet est soumis à un régime complet monotone, et que l'on n'obtient pas cette cicatrisation quand le sujet est soumis à un régime complet mais trop varié.

Pour poursuivre l'épreuve expérimentale de la valeur de cette hypothèse, et, en même temps, pour obtenir un point de départ dans l'étude de la question de savoir si la carie dentaire doit être considérée seulement comme un trouble du métabolisme ou si des altérations primaires ayant lieu dans la bouche, dues à l'alimentation ou à quelque autre facteur, sont la condition sine qua non de la carie, nous avons fait sur des rats les expériences rapportées ci-dessous, expériences consistant en provocations de troubles dans les conditions acido-basiques de l'organisme.

La raison pour laquelle nous avons entrepris des recherches en provoquant des dérangements dans l'équilibre acido-basique est la suivante: Si dans la carie dentaire la décalcification est la première altération de l'organe dentaire et si cela est dû à un dérangement du métabolisme de l'organisme, il faut supposer qu'un dérangement dans l'équilibre acido-basique a précédé. Si, d'autre part, nous supposons contre le coutume que la première altération de l'organe dentaire est une dé-

composition de la substance collagène nous sommes, même dans ce cas là, autorisés à supposer qu'un dérangement dans les conditions acido-basiques a précédé, d'après les observations de SILVER qu'un dérangement dans les conditions acido-basiques a comme suite un catabolisme de protéines élevé.

Pour provoquer des derangements du coté acide, nous avons employé le chlorure d'ammonium. Ce sel provoque, comme on sait, une acidose parce qu'il se forme de l'urée et de l'acide chlorhydrique:  $AzH^4Cl + CO^2 = CO (AzH^2)^2 + 2 ClH$  (HALDANE). Nous n'avons pas seulement donné du chlorure d'ammonium parce que nos expériences précédentes nous ont appris que l'organisme neutralise facilement un dérangement constant et monotone; nous avons coupé l'administration de chlorure d'ammonium en donnant dans certains groupes d'animaux du bicarbonate de soude. Nous avons administré les sels par des injections sous-cutanées pour pouvoir mieux doser et pour écarter la possibilité d'une influence locale dans la bouche.

Sur le Rat blanc, on a fait une quantité d'expériences pour établir un rapport éventuel entre la carie dentaire et la nourriture. Ainsi la carie dentaire a été provoquée chez le Rat, en administrant aux animaux un régime très riche en hydrates de carbone (SHIBATA (1929), ROSEBURY (1932)). Les auteurs sont d'accord avec MILLER. D'autres ont provoqué la carie dentaire en soumettant les animaux à un régime pauvre en phosphore et en vitamine D (AGNEW, M. C., AGNEW, G. B. et TISDALL (1933)). D'autres aussi ont provoqué la carie chez le Rat blanc en donnant aux animaux un surplus de vitamine D. (KLEIN ET SHELLING (1931), BLACKBERG et BERKE (1932)). HOPPERT, WEBER et CANIFF (1932) ont provoqué la carie dentaire chez des rats blancs qui ont été mis à un régime complet et considèrent que la composition non point chimique mais physique est déterminante dans l'apparition de la décomposition de la dent. Ils sont d'accord avec MILLER. Les altérations que tous ces auteurs ont vues dans leurs études sur des rats sont des cas de carie, nous n'avons pas de raison d'en douter. Les rats sont très sensibles aux altérations de la composition de leur nourriture. Chez les rats sauvages qui

vivent dans les tas d'ordures des villes, la fréquence de la carie est très élevée (KLEIN (1934)).

Ce qui, par contre, n'a pas été parfaitement tiré au clair, c'est la question de savoir si la carie se développe pendant toute la durée de l'expérience. FORSHUFVUD, en 1934, a attiré l'attention sur le fait que l'on provoque facilement chez le Cobaye la carie par un changement de régime, mais que la carie disparaît quand les animaux restent un certains temps au régime qui provoque la carie. Il considère donc que c'est précisément le changement qui est le facteur étiologique de la carie dans les expériences qu'il a fait sur des Cobayes.

Dans les expériences décrites ci-dessous nous avons considéré comme lésions de carie les altérations suivantes des dents:

1) cavités sur les pointes des molaires avec le fond ramolli, discoloré et avec bord d'émail saillant. Une couche de dentine cariée qu'on peut tirer du fond d'un seul tenant.

2) cavités dans les sillons des molaires, si grandes, que le contour normal des sillons de la dent est estompé, et ayant les caractéristiques indiquées sous le numéro 1.

3) cavités approximales avec l'émail miné par en-dessous.

4) cavités de la face qui est du côté de la joue.

On a signalé comme indemnes de toute carie tous les animaux qui ont les dents non seulement tout à fait intactes quant au contour des fissures et des cuspides, mais où manque aussi toute trace de discoloration des bords d'émail des fissures. Des lésions causées par un traumatisme se distinguent nettement des lésions de carie, par le fait que les lésions ont des surfaces dures et nettes et que les bords d'émail saillants ne se présentent pas. On a fait tous les diagnostics après l'exécution de l'animal avec un microscope pour préparations.

#### Expérience n:o I.

Quantité d'animaux: 80. Durée de l'expérience: 82 jours. Nourriture, la même pour tous les animaux: pain complet mou, lait non écrémé et carottes crues, le tout ad libitum. Ce



régime fournit une nourriture complète, qui est particulièrement riche en vitamines et en sels minéraux. On reconnaît les éléments fondamentaux de ce qu'on nomme déjeuner d'Oslo. Age des animaux au début de l'expérience: 35 jours. Immédiatement au début de l'expérience, on a tué 10 animaux, après quoi, leurs dents ont été l'objet d'un examen minutieux. Toutes ces dents étaient absolument intactes. Les animaux qui restaient ont été répartis en 7 groupes égaux. Six de ces groupes ont reçu des injections sous-cutanées dans la région lombaire, pendant les 30 premiers jours, à 1 cc. Pendant le reste de la durée de l'expérience à 2 cc., le tout, une fois par jour à l'exception de chaque septième jour. (L'expérience d'une recherche d'orientation poursuivie plus tôt a montré que les animaux, de temps en temps, ont besoin de se reposer des piqûres, à cause des risques de nécrose.) Nous n'avons pas toujours donné les piqûres en même heure, justement pour gêner l'adaptation. Tous les animaux ont été pesés au début de l'expérience et à sa fin.

#### Groupe I.

Solutions d'injection: 1  $\frac{1}{2}$  pour cent de chlorure d'ammonium dans de l'eau distillée. Le poids moyen des animaux au commencement de l'expérience: 55 grammes. Leur poids final: 145 grammes. Tous les animaux du groupe ont survécu à l'expérience dans un état de santé toujours très bon. On n'a pu découvrir sur leurs dents aucune espèce d'altération pathologique.

#### Groupe II.

Solutions d'injection: 3 pour cent de bicarbonate de soude dans de l'eau distillée. Le poids moyen de début: 50 grammes. Poids moyen final: 135 grammes. Un animal est mort le lendemain du commencement de l'expérience, un animal s'est échappé. Deux des 8 autres animaux ont présenté une carie peu importante mais incontestable. Chez l'un, dans une molaire de la mâchoire sup., chez l'autre, dans une molaire de la mâchoire inférieure. Dans les deux cas, carie des pointes de la molaire (fig. 1).

**Groupe III.**

Solutions d'injection: 1  $\frac{1}{2}$  pour cent de chlorure d'ammonium dans de l'eau distillée et 3 pour cent de bicarbonat de soude dans de l'eau distillée. Les animaux ont reçu 5 fois de suite une injection de la première solution, ensuite 5 fois une injection de la seconde solution, etc. Ainsi les injections ont été données, en alternant, 5 jours par 5 jours. Le poids moyen des animaux au début de l'expérience: 55 grammes. Poids final: 135 grammes. Deux animaux ont péri par accident pendant l'expérience après une période d'expérience de 6 et 15 jours. Les dents étaient intactes. Deux des huit animaux survivants avaient une carie nette. Cette carie est plus grande que la carie qui est apparue dans le groupe II (fig. 2, 3 et 4). Bon état général.

**Groupe IV.**

Solutions d'injection: les mêmes que pour le groupe III. Les animaux ont reçu trois jours de suite une injection de la première solution, ensuite, trois jours de suite, une injection de la seconde solution, et ainsi de suite. La variation dans les injections a suivi un rythme »3 jours par 3 jours«. Poids moyen des animaux au début des expériences: 50 grammes. Poids final: 140 grammes. Comme une précédente expérience d'orientation nous a donné des motifs d'attendre de la carie dentaire dans le groupe après un temps d'expérience d'environ 5 semaines, nous avons sacrifié un animal à ce moment. Une carie de pointe très nette s'est présentée. Chez les autres animaux qui ont été tués en même temps que ceux des autres groupes après 82 jours, il n'y avait pas de signes *incontestables* de carie. Bon état général.

**Groupe V.**

Solutions d'injection: les mêmes que pour les groupes III et IV. Les animaux ont reçu la 1<sup>re</sup> fois une injection de la première solution, la 2<sup>me</sup> fois une injection de la seconde solution, et ainsi de suite. Chaque solution revenait donc une fois tous les deux jours.

Poids moyen des animaux au début de l'expérience: 50 grammes. Poids moyen final: 140 grammes. Bon état général. Après un temps d'expérience de six semaines, on tue un animal pour les raisons indiquées ci-dessus. Un autre animal meurt pour une raison qu'il n'est pas possible de déterminer. Aucune des ces animaux ne présentait des signes *incontestables* de carie. Après une période d'expérience de 7 semaines, on a tué encore un

animal. Celui-ci avait sur une dent une belle carie de pointe. Les 7 animaux survivants furent tués en même temps que celles des autres groupes après un temps d'expérience de 82 jours.

Trois de ces animaux n'avaient aucun signe de carie incontestable, tandis que 4 de ces animaux avaient une carie dentaire particulièrement belle et étendue qui avait détérioré leurs dents dans une proportion considérablement supérieure à celle de la décomposition des dents qui se présentait dans les groupes d'expérience III et IV. La décomposition de la dent dans ce groupe se présente sous une forme rapide et aigüe (voir fig. 5).

#### Groupe VI.

Solutions d'injection: les mêmes que pour les groupes III, IV et V. Les animaux reçoivent, d'une façon ininterrompue, des injections des deux solutions, les 30 premiers jours  $\frac{1}{2}$  cc. de chacune, le reste du temps de l'expérience, 1 cc. de chaque solution. Poids moyen des animaux au début de l'expérience: 50 grammes. Poids final: 135 grammes. L'état général était bon. Dans le groupe, aucune trace de carie dentaire ne s'est trouvée.

#### Groupe VII.

Témoins. Aucune injection n'a été entreprise. Poids des animaux au début de l'expérience: 45 grammes. Poids final: 130 grammes. Tous les animaux ont des dents intactes et belles. L'état général était bon.

#### Discussion.

Dans la littérature du sujet il y beaucoup d'exemples de cas où le *chlorure d'ammonium* provoque des troubles dans l'équilibre acido-basique ainsi que dans le métabolisme endogène. Nous citons ici quelques exemples. GRAFE (1916) a montré que chez un enfant de 26 kg. de poids une dose de  $\text{AzH}^4\text{Cl}$  a amené une augmentation nette du métabolisme général. La dépense d'oxygène s'est accrue jusqu'à 8—14 %. HALDANE (1921) a montré qu'une dose de 0,15—0,20 gr.  $\text{AzH}^4\text{Cl}$  par chaque kilogramme du poids provoque une acidose nette. HOPMAN (1925) a provoqué l'acidose chez une personne adulte par des doses de 10 gr. de  $\text{AzH}^4\text{Cl}$ . En même temps, il a pu constater un accroissement marqué de l'excrétion urinaire de

Ca. Dans un cas, il a remarqué une perte de Ca dans l'organisme. La dépense d'oxygène était retenue. L'auteur considère que l'oxidation cellulaire s'est ralentie par l'acidose. PUGSLEY et ANDERSSON (1934) ont constaté chez le Rat que l'administration quotidienne de 260 mgr.  $\text{AzH}^1\text{Cl}$  pr. os conduit à un accroissement marqué de l'excrétion urinaire de Ca. SHOHL et SATO (1923) ont examiné l'influence qu'on peut exercer sur le métabolisme chez des enfant par  $\text{ClH}$  et  $\text{NaHCO}^3$ . Les doses étaient 0,9 gr. et 2,4 gr. respectivement. Ils ont constaté qu'une influence s'exerçait nettement sur le métabolisme minéral par l'acide ainsi que par la base. GRAFE et SCHLÄPFER (1912), suivis par plusieurs autres, ont étudié l'influence exercée par des sels acidifiants ammoniacaux sur le métabolisme d'azote qui s'est montré touché. On devait donc admettre que nos piqûres de  $\text{AzH}^1\text{Cl}$  à des doses de 0,20—0,30 gr. par chaque kilogramme du poids, n'ont pu laisser ni les conditions acido-basiques ni le métabolisme dans leur status quo.

Quant à l'influence du *bicarbonate de soude* sur les conditions acido-basiques et sur le métabolisme général SHOHL et SATO ont constaté comme nous l'avons déjà signalé, une influence nette de ce sel sur le métabolisme minéral. DAVIES, HALDANE et KENNAWAY (1920) ont pu constater comme conséquences de l'administration d'une dose de  $\text{NaHCO}^3$  à 0,30—0,75 gr. par chaque kilogramme du poids, une alcalose légère, une diurèse légère et l'apparition dans l'urine de corps cétoniques.

Les doses de  $\text{NaHCO}^3$  que nous avons administré parentéralement à nos rats ont été 0,40—0,60 gr. par chaque kilogramme du poids. Il serait donc inadmissible que nos piqûres aient laissé les conditions acido-basiques et, par là, le métabolisme non touchés. Il faut cependant croire que les dérangements provoqués par *un* sel seulement est compensé en quelque mesure par l'organisme après un certain temps, vu que les piqûres dans les groupes I et II n'ont pu provoquer la carie «détruisante». *Cette compensation a probablement été gécée par la variation entre les deux sels.*

De la recherche ci-dessus relatée, il ressort avec toute l'évidence désirable, que la carie dentaire a pu être provoquée simplement par des dérangements du métabolisme, dans le cas présent via un dérangement dans les conditions acido-basiques, sans que des altérations soient entreprises dans la bouche. Cela montre aussi qu'un régime riche en vitamines et en sels ne peut pas mettre les dents à l'abri de la carie, si l'on déränge l'équilibre du métabolisme général. Un tel dérangement provoquant la carie ne peut pas se faire par une «acidification» de l'organisme, si cette acidification se fait régulièrement et d'une façon monotone (cf. M. Jones). Au contraire, une addition de substances basiques (bicarbonate de soude) en surplus semble pouvoir provoquer un dérangement moindre dans une certaine quantité de cas, bien que l'administration se fasse d'une façon uniforme. La carie véritablement capable de détruire les dents n'a lieu que si l'on déränge l'équilibre acido-basique par une variation fréquente entre les injections acides et les injections basiques. On a montré par cette expérience que dans la variation se trouve un facteur de perturbation du métabolisme. Pour contrôler les résultats obtenus et pour tirer au clair la question de savoir si la carie observée se développe véritablement pendant toute la durée de l'expérience nous avons entrepris l'expérience décrite ci-dessous.

#### Expérience II.

Quantité d'animaux: 70. Age: 35 jours. Les animaux ont été répartis en 5 groupes. Les groupes I, II, III, IV et V ont été soumis au même traitement que les groupes correspondants avec 10 animaux dans chacun des quatre premiers groupes. Les groupes VI et VII de l'expérience précédente ont été laissés de côté dans cette expérience, étant inutiles. A leur place, le nombre du groupe V, groupe de variation de jour par jour est monté jusqu'à trente. Le régime a été le même que dans l'expérience précédente. Après 104—110 jours d'expérience, les animaux ont été sacrifiés.

Le résultat a été le suivant:

**Groupe I.**

Injection de chlorure d'ammonium constante. Poids moyen des animaux au début: 50 grammes. Cinq animaux seulement ont survécu à l'expérience. Un animal est mort d'accident après une durée de 76 jours. Dents absolument intactes. Les autres animaux doivent avoir été tués par leurs compagnons de cage (nous nous appuyons, pour le dire, sur le fait qu'aucun des animaux ne manifestait un mauvais état général pendant toute la durée de l'expérience, et que, malgré cela, à quatre reprises, on n'a plus trouvé que la peau d'un rat qui, la veille, était apparemment, en bonne santé). Poids moyen final pour les survivants: 170 grammes. L'état général était bon, les animaux remarquablement furieux. Les dents tout à fait intactes.

**Groupe II.**

Injection constante de bicarbonate de soude. Poids de début: 50 gr. Survivants: 9 animaux. Poids moyen final: 165 grammes. L'état général bon. Les dents tout à fait indemnes chez tous les animaux sauf chez un animal qui avait une lésion insignifiante à une pointe, moindre que celle qui dans l'expérience précédente était apparue chez un animal exactement à la même place. Voir fig. 1. La lésion donne l'impression d'être une carie arrêtée ou un traumatisme. Personnellement, nous penchons vers la conception qu'il s'agit d'une carie cicatrisée.

**Groupe III.**

Injection suivant une variation »cinq jours par cinq jours«. Poids moyen de début des animaux: 50 grammes. Survivants: 7 animaux. Une carie nette et incontestable dans 4 cas. État général bon. Poids moyen final: 155 gr.

**Groupe IV.**

Injection suivant une variation »trois jours par trois jours«. Poids moyen de début des animaux: 50 grammes. Animaux survivants: 6. Poids moyen final: 150 grammes. 4 des animaux avaient une carie dentaire nette et incontestable, plus étendue que la décomposition dentaire dans le groupe immédiatement précédent. Bon état général.

**Groupe V.**

Injection suivant une variation »jour par jour«. Poids moyen de début des animaux: 50 grammes. Survivants: 15. Poids

moyen final: 160. Bon état général. 8 animaux avaient une carie particulièrement développée et aigüe en apparence qui avait une plus grande importance que celle obtenue dans l'expérience précédente dans le même groupe, et qui ne supporte pas la comparaison avec la décomposition dentaire observée dans les autres groupes (fig. 6, 7, 8, 9, 10 et 11).

Tous les cas de mort spontanée dans les différents groupes ont eu lieu pendant le premier mois de l'expérience. Chez aucun des animaux morts spontanément, on n'a rencontré des symptômes pathologiques dans les dents.

### Discussion.

Dans cette expérience, on a donc obtenu les mêmes résultats que dans l'expérience précédente. Il faut cependant noter que la mortalité pendant le premier mois de cette dernière expérience a été considérable. Pour expliquer la différence entre les deux expériences sous ce rapport, nous ne saurions alléguer que le fait que l'expérience n° 2 a été commencée au mois de novembre tandis que l'expérience n° 1 a été commencée en juillet. Tous les animaux des deux expériences viennent du même éleveur. Parce que, dans cette expérience prolongée, la carie qu'on a trouvée chez les animaux qui ont reçu constamment du bicarbonate de soude, n'était pas plus grande que celle qu'on a trouvée dans l'expérience précédente dans le même groupe, on devrait, vu que la lésion de carie semble d'être cicatrisée, avoir raison de supposer préliminairement que des injections constantes de bicarbonate de soude ne produisent qu'un trouble passager dans les conditions acido-basiques de l'organisme. Ce trouble se manifeste dans certains cas, comme un processus passager de décomposition dentaire. Une injection constante d'un surplus d'acide n'a pas provoqué des dérangements de telle sorte que des symptômes manifestes de carie apparaissent. Encore une fois, on a montré qu'un dérangement dans les conditions acido-basiques par les injections tantôt d'un acide, tantôt d'une base provoque la carie dentaire. Plus les variations entre l'acide et la base sont fréquentes, plus le trouble devient important. Même si le nombre des animaux a été trop petit pour qu'on puisse tirer des conclusions de la fréquence de

carie entre les divers groupes, pourtant *la grandeur des lésions* de carie provoquées parle clairement et distinctivement en faveur de l'idée que c'est seulement par une variation fréquente qu'on peut obtenir par cette méthode une carie dentaire véritablement destructive.

Encore une fois on a montré qu'il suffit d'un dérangement du métabolisme sans altérations primaires de la bouche pour provoquer la carie dentaire. Une nourriture riche en vitamines et en sels ne peut pas empêcher le développement de la carie, si les conditions acido-basiques sont dérangées.

Même dans le groupe où la variation était le plus fréquente, les animaux n'ont pas eu la carie à 100 %. Nos projets de recherches nous font espérer que nous tirerons prochainement au clair la cause de cela.

KLEIN dit que des rats qui ont été élevés suivant un régime complet pendant 60 jours ne peuvent plus avoir des symptômes de carie. Naturellement la possibilité subsiste que certains animaux, à l'âge de 35 jours, aient cette «immunité» concernant la carie. *La carie de la couronne* de la dent est un mal qui ne se trouve que chez des sujets qui n'ont pas eu une adolescence tout à fait normale.

Dans ce cas, il faut naturellement interpréter avec une prudence encore plus grande la fréquence de la carie provoquée. Il faut quand même remarquer que la source d'erreur doit être la même dans tous les groupes. A cette conception que la variation a été très nocive, on arrive en passant par le fait que la carie du groupe de variations «jour par jour» ne supporte pas la comparaison avec la carie des autres groupes. C'est une carie qui se développe pendant toute la durée de l'expérience.

Une autre explication du fait que les animaux soumis à des variations «jour par jour» n'ont pas obtenu la carie à 100 % est peut-être que certains animaux ont pu compenser le dérangement dans les conditions acido-basiques par un autre moyen que la carie dentaire. Nous avons commencé une recherche approfondie avec des mesures continuelles de pH dans l'urine. S'il existe une telle compensation, on a peut-



être la chance de pouvoir provoquer la carie dans une proportion de 100 % par une variation encore plus fréquente.

Nous avons commencé un examen histologique approfondi des dents et de la plupart des autres organes des animaux étudiés dans cette expérience.

### Conclusions.

La carie dentaire a été provoquée expérimentalement chez le Rat blanc par un dérangement dans les conditions acido-basiques sans qu'on ait entrepris des altérations primaires de la bouche. On ne peut pas provoquer un tel dérangement générateur de carie en administrant seulement un sel acidogène (chlorure d'ammonium). Par contre, en administrant des matières basiques (bicarbonate de soude), on a pu provoquer une tendance à la carie insignifiante et passagère dans un petit nombre de cas. Une carie véritablement capable de détruire les dents, on ne l'obtient par cette méthode que si l'on déränge l'équilibre acido-basique par une alternance fréquente de l'acide et de la base.

Une nourriture riche en sels et en vitamines ne peut pas empêcher la carie de se développer ou d'apparaître, si le métabolisme est dérangé par intermédiaire des troubles fréquents dans les conditions acido-basiques de l'organisme.

La carie dentaire est, dans sa forme aiguë, un symptôme relativement sensible, indiquant un dérangement du métabolisme général. Pour discuter la question de savoir quel est le dérangement du métabolisme qui détermine l'apparition de la carie, il faut étudier surtout l'équilibre acido-basique. Des variations trop fréquentes entre des matières basiques et des matières acides se sont révélées comme un principe hostile à l'organisme.

La conception de FORSHUFVUD, sur la genèse de la carie dentaire, a été appuyée d'une façon très efficace par les recherches ci-dessus relatées.

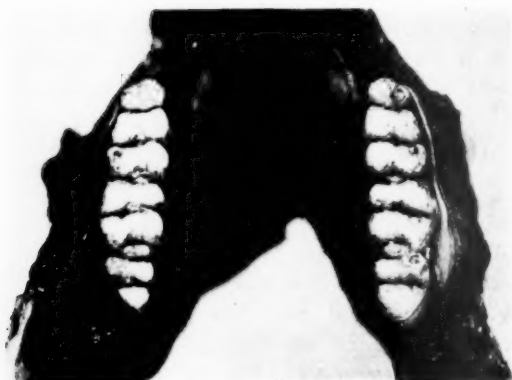


Fig. 1. Mâchoire inf. d'un rat du 2<sup>me</sup> groupe. Une lésion de carie dans la dernière molaire droite.

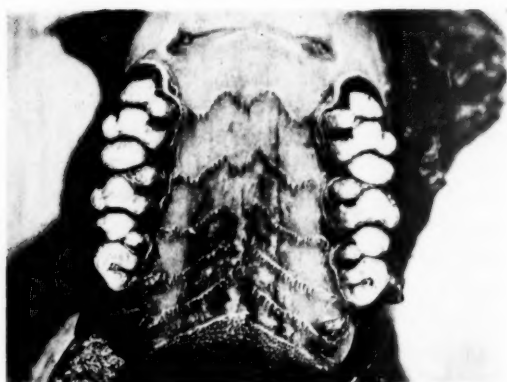


Fig. 2. Mâchoire sup. d'un rat du 3<sup>me</sup> groupe.

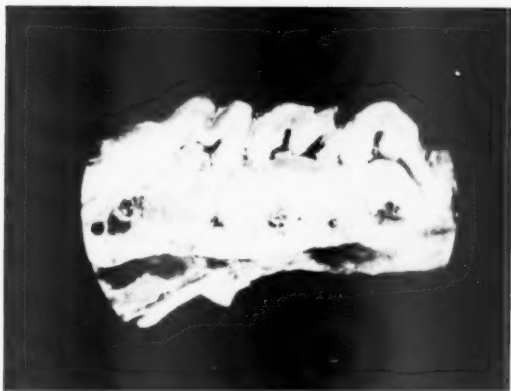


Fig. 3. Mâchoire sup. du même rat que dans la figure précédente.  
Coupe longitudinale.



Fig. 4. Mâchoire inf. d'un rat du 3<sup>me</sup> groupe. Les deux deuxièmes  
molaires sont cariées.



Fig. 5. Mâchoire inf. d'un rat du 5<sup>me</sup> groupe. Toutes les molaires sont cariées.

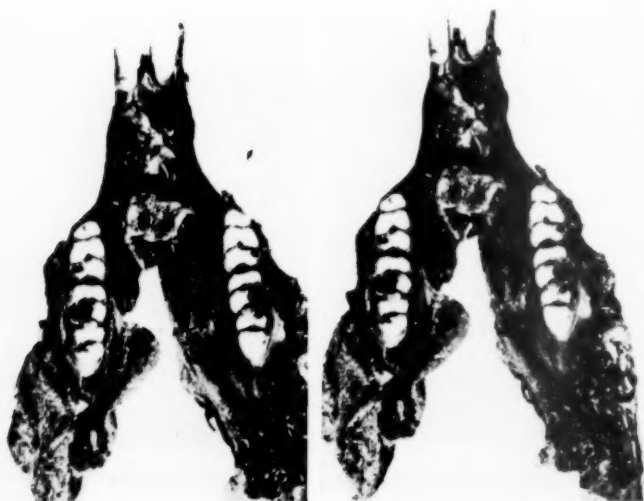


Fig. 6. Mâchoire inf. d'un rat du 5<sup>me</sup> groupe. Toutes les molaire sont cariées. Vue stéréoscopique.



Fig. 7. Mâchoire inf. d'un rat du 5<sup>me</sup> groupe. Coupe transversale. Des lésions de carie dans toutes les molaires.

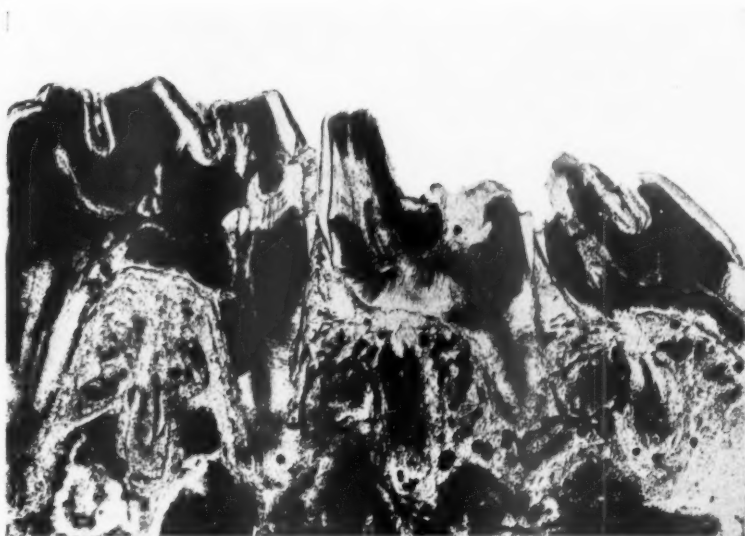


Fig. 8. Mâchoire inf. d'un rat du 5<sup>me</sup> groupe. Coupe transversale. Des lésions de caries dans toutes les molaires.



Fig. 9. Mâchoire inf. d'un rat du 5<sup>me</sup> groupe. Coupe transversale. Des lésions de carie visibles dans les deux premières molaires.



Fig. 10. Mâchoire inf. d'un rat du 5<sup>me</sup> groupe. Toutes les molaires sont cariées.

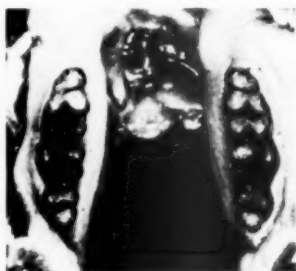


Fig. 11. Mâchoire inf. d'un rat du 5<sup>me</sup> groupe. Toutes les molaires sont cariées.

### Bibliographie.

- AGNEW, M. C., AGNEW, G. B. et TISDALL, F. F.: Journ. Amer. Dent. Ass. 1933, p. 195. — BAUMGARDT, G.: Über den Einfluss des Basen-Säurenverhältnisses in der Nahrung auf den Stoff- und Kraftwechsel des Kindes. Arch. f. Kinderheilk. 1921, 69, p. 209. Rés.: Ber. ü d. gesamte Physiologie 1922, p. 61. — BLACKBERG, S. N. et BERKE, J. D.: Dental Caries experimentally produced in the Rat. Journ. Dent. Res. 1932, p. 609. — BUNTING, R. W.: Journal Amer. Dent. Ass. 1933, p. 773. — M. COLLUM, E. V. et HOAGLAND, D. R.: Studies of the endogenous metabolism of the pig as modified by various factors. I The effects of acid and basic salts and of free mineral acids on the endogenous nitrogen metabolism. Journ. of biol. chem. 1913, 16, p. 259. — CULLEN, G. E. and EARLE, I. P.: Studies on the acid-base condition of blood. II. Physiological changes in acid-base condition

throughout the day. *Journ. of biol. chem.* 1929, 83, p. 545. — DAVIES, H. W., HALDANE, J. B. S. et KENNAWAY, E. L.: Experiments on the Regulation of the Bloods Alkalinity. *Journ. of Phys.* 1920—21, 54, p. 32. — DUNLOP, J. C.: On the action of large doses of dilute mineral acids on metabolism. — FORBES, J. C.: Dental Caries from a Biochemical Standpoint. *Journ. dent. Res.* 1931, p. 591. — FORSHUFVUD, S.: Effets de régimes carencés avec ou sans extraction dentaire sur la dentition du Cobaye. *Annales d'Anat. path.* 1935, 12, p. 279. — —: Kan variation och oregelbundenhet i mat och dryck vara orsak till tandkaries? Avec résumé français. *Odont. Tidskr.* 1936, p. 1. — —: Abwechslung und Unregelmässigkeit in der Ernährung als Ursache der Zahnkaries. *Paradentium* 1936, Nr. 10. — FÖLLING, A.: On the mechanism of the ammonium chloride acidosis. *Acta med. scand.* 1929, 71, p. 221. — GRAFE, E. et SCHLÄFFER, V.: Ueber Stickstoffretention und Stickstoffgleichgewicht bei Fütterungen von Ammoniumsalzen. — *Zeitschr. f. phys. Chemie*, 1912, 77, p. 1. — GRAFE, E.: Zur Frage der Stickstoffretention bei Fütterung von Ammoniumchlorid. *Zeitschr. f. phys. Chemie*, 1914, 90, p. 75. — —: Beiträge zur Kenntnis der Ursachen der spezifisch-dynamischen Wirkung der Eiweisskörper. *Deutsch. Archiv f. klin. Med.*, 1916, 118, p. 1. — GROVE, C. T. et GROVE, C. J.: The Biochemical Aspect of Dental Caries. *Dental Cosmos* 1934, p. 1029. — HALDANE, J. B. S., LINDER, I. C., HILTON, R. et FRASER, F. R.: The arterial blood in ammonium chlorid acidosis. *Journ. of phys.*, 1928, 65, p. 412. — HALDANE, J. B. S.: Experiments of the regulation of the bloods alkalinity. — *Journ. of Phys.* 1921, 55, p. 265. — HOPMAN, R.: Zur Kenntnis der Salmiakacidose. *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.* 1925, 46, p. 73. Rés.: *Ber. ü. d. ges. Phys.* 1926, 33, p. 552. — HOPPERT, C. A., WEBER, P. A. et CANIFF, T.: The production of Dental Caries in rats fed on Adequate Diet. *Journ. Dent. Res.* 1932, p. 161. — HOWE, P.: *Journ. Amer. Dent. Ass.* 1928, p. 1673. — JONES, M. et CROSLAND, G.: A study of the Diet in Relation to Dental Caries Activity in 212 enlisted men at the Pearl Harbor Submarine base, Hawaii. *Un. States Nav. Med. Bull.* 1936. Réf.: *Dent. Cosmos*, Juillet 1936. — KLEIN, H.: Incidence of macroscopic Dental Decay in wild Rats. *Int. Ass. Dent. Res.* 12<sup>th</sup> gen. meeting. Mars 1934. *Journ. Dent. Res.* 1934. — KLEIN, H. et SHELLING, DAVID: The Histopathologie of Experimental Molar Caries in Rats. *Journ. Dent. Res.* 1931, p. 151. — KLEIN, H. et Mc. COLLUM, C. V.: Age as a factor in the calculation of the relative percentage incidence of Dental Caries in Rats on stock and deficient Diets. *Journ. Dent. Res.* 1931. — LOMBRoso, U. et FRISCO, S.: Sur le métabolisme de l'azote. Note I. Les sels ammoniacaux peuvent-ils remplacer les protéines dans l'alimentation des rats albinos? *Arch. intern. de phys.* 1930, 32, p. 22. — MELLANBY, M.: Diet and the Teeth. — *Med. Res. Council London* 1930. — —: Diet and the Teeth. *Med. Res. Council London* 1934. — MILLER, W. D.: Die Mikroorganismen den Mundhöhle. Leipzig 1892. — MUNK, J.: Ueber das Verhalten des Salmiaks in Organismus.

Zeitschr. f. phys. Chem. 1878—79, 2, p. 29. — PRICE, W. A.: Eskimo and Indian Field Studies in Alaska and Canada. Journ. Amer. Dent. Ass. 1936, mars. — PUGSLEY, L. I. and ANDERSSON, E.: Biochem. Journ. 1934, 28, 754. — ROSEBURY, TH., KARSHAN, M. et FOLEY, G.: Studies in the Rat of susceptibility to Dental Caries. Journ. Dent. Res. 1932, p. 462 et 464, 1934, p. 121, 357 et 1599. — SCHIÖTZ, C.: Caries dentis, Profylakse. Den Norske Tannlegeforenings Tidende. 1936, p. 363, 393; 1937, p. 1. — SHOHL, A. T. and SATO, A.: Acide-base metabolism. Journ. of biol. chem. 1923, 78, p. 235 et 257. Réf.: Berichte ü. d. ges. Phys. 1924, p. 50. — SIWE, S.: Einige Studien über Ca und anorganischen P in Serum und Ultrafiltrat bei parenteraler Zuführung verschiedener Stoffe. Zeitschr. f. Kinderheilkunde 1935, p. 459. — TOVERUD, G. and UTHEIM-TOVERUD, K.: Studies on the mineral metabolism during pregnancy and lactation and its bearing on the disposition to rickets and dental caries. Acta paed. 1931, Suppl. II. TRENDLENBURG, P.: Ammoniak und Ammoniumsalze. Handbuch d. exp. Pharmakologie von A. Heffter, Berlin 1923, I, p. 470. — WEBER, S.: Ueber die beeinflussung des Stoffwechsels durch einige pharmakologisch wichtige Stoffe. Ergebn. d. Phys. 1904, 1, p. 233.



(AUS DER KINDERKLINIK DES STAATLICHEN MUSTERKRANKENHAUSES  
ANKARA).

## Die »Sommerdurchfälle« der Kinder in Ankara.

Von

Prof. Dr. med. **ALBERT ECKSTEIN.**

(1 Kurve, 3 Abbildungen).

Die Morbidität der Kinder in Ankara zeigt einen »Winter-Frühjahrgipfel« an grippalen Erkrankungen u. Pneumonien, ebenso einen »Sommergipfel« an Durchfallserkrankungen wie in Westeuropa. Bei Berücksichtigung der besonderen Lebensbedingungen erschien es notwendig, die Frage der zu dem mehr oder weniger monosymptomatischen Bilde der »Durchfallskrankheiten« führenden Ursachen, der Altersdisposition, Abhängigkeit von der Ernährung, Therapie u. Prophylaxe zu untersuchen u. dabei vor allem auch Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, ob es sich um eine einheitliche Erkrankung handelt, bei der alimentäre, pflegerische oder infektiöse Momente als ätiologische Faktoren in Betracht zu ziehen sind. Bei dem regelmässigen Auftreten dieser Durchfallserkrankungen u. ihrer Anhäufung während der heissen Jahreszeit mussten auch die klimatischen Faktoren berücksichtigt werden.

Um eine zu Vergleichen geeignete Ausgangsstellung zu erhalten, war es notwendig, ausserdem einen Überblick über die normalen Lebensbedingungen u. vor allem auch über die Ernährungsweise der in Betracht kommenden Altersgruppen zu gewinnen.

### 1. Klimatische Vorbemerkungen.

Nach den Ausführungen von CHRISTIANSEN-WENIGER, der die klimatischen Verhältnisse in der Türkei einer gründlichen Studie unterzogen hat, liegt Ankara zwischen rund 850—900 m

hoch. Die Stadt zieht sich auf u. zwischen verschiedenen Hügeln hin. Die Vororte reichen bis auf 1,000 m, die umliegenden Orte zwischen 800 u. 1,000 m Höhe. Die Stadt ist in die anatolische Steppe eingebettet, wobei sich in nächster Nähe Berge bis 1870 m erheben. Grössere, das Klima beeinflussende Wälder, Flüsse u. Seen sind nicht vorhanden, die Stadt selbst besitzt ein Stauwerk u. 2 andere Quellwasserversorgungsanlagen. Grünanlagen wurden in den letzten Jahren in grosser Ausdehnung angelegt. So ist das Steppenklima der anatol. Hochebene in der Umgebung der Stadt selbst gemildert. Im Sommer herrscht eine starke Insolation mit wenig Niederschlägen u. dementsprechend eine geringe Luftfeuchtigkeit.

So kann das Minimum der Luftfeuchtigkeit im Hochsommer unter 10 % sinken, wobei Sonnenscheintemperaturen bis annähernd 70° beobachtet werden. Die Nächte sind auch während der heissen Jahreszeit verhältnissmässig kühl. Die Luft ist fast stets bewegt. So entstehen beträchtliche Temperaturschwankungen. Nach den Angaben des meteorologischen Institutes des Landwirtschaftsministeriums betrug die *Temperatur im Monatsdurchschnitt (im Schatten)* 1936 für Minimum u. Maximum:

im Mai	Minimum	8,5° C.,	Maximum	20,6° C.
„ Juni	„	11,1 „	„	25,5 „
„ Juli	„	15,7 „	„	30,7 „
„ August	„	16,6 „	„	31,7 „

Die *maximalen Sonnenscheintemperaturen*, gemessen mit dem Insolationsthermometer, betrugen 1936:

im Mai	durchschnittl. 51,9° C.,	abs. Maximum 58,5° C.
„ Juni	„ 57,0 „	„ „ 64,9 „
„ Juli	„ 59,6 „	„ „ 66,1 „
„ August	„ 59,9 „	„ „ 66,1 „

Die *relative Luftfeuchtigkeit* war 1936:

	Mai	Juni	Juli	August
7 <sup>h</sup>	78 %	71 %	61 %	53 %
14 <sup>h</sup>	48 „	36 „	30 „	22 „
21 <sup>h</sup>	72 „	61 „	47 „	38 „

Gesamtdurchschnitt der relativen Luftfeuchtigkeit:

Mai	Juni	Juli	August
66 %	56 %	46 %	37,7 %

Von Mai bis August nimmt also die Hitze in Ankara zu, dementsprechend die Luftfeuchtigkeit ab. In der Beobachtungsreihe war demnach der Monat August der heisseste.

Die *klimatischen Verhältnisse* unterscheiden sich also in vielfacher Hinsicht von denen Westeuropas. Es muss aber dabei hervorgehoben werden, dass das Klima in der Türkei selbst in den einzelnen Provinzen ausserordentliche Schwankungen zeigt, etwa im Mittelmeergebiet u. am schwarzen Meer subtropisch, im östlichen Hochland beinah polar, so dass man mit Recht davon spricht, dass die Türkei klimatisch betrachtet ein »Kontinent« u. nicht »ein Land« ist. Es ergibt sich daraus, dass meine Beobachtungen in Ankara keineswegs als charakteristisch für die ganze Türkei anzusehen sind, sondern nur für einen Teil von Anatolien Geltung haben. Dies ist umsomehr der Fall, als auch die jeweils verschiedenen wirtschaftlichen Bedingungen die Lebensweise weitgehend beeinflussen. Die Bedeutung der Umwelt macht sich aber bekanntlich gerade bei Kindern, besonders bei Säuglingen u. Kleinkindern bemerkbar u. ist einer der wesentlichen Faktoren der Morbidität u. Mortalität dieses Alters. So wird bei gleichen Ernährungs- u. sozialen Bedingungen der Prozentsatz der Kinder z. B. an sog. »Hitzeschädigung« oder an einer Häufung bestimmter Infektionskrankheiten trotz Einsatz einer umfassenden Fürsorge in den einzelnen Provinzen sehr verschieden sein, Unterschiede, die sich innerhalb des Landes stärker auswirken werden als in den meisten Ländern Westeuropas.

## 2. Soziologie u. Lebensbedingungen.

Ankara, die neue Hauptstadt der Türkei, hat nach den Erhebungen vom Okt. 1935 eine Einwohnerzahl von 122,720. Durch die Verlegung der Regierung hierher ist diese Stadt in den letzten Jahren enorm gewachsen. Sie zerfällt in eine

nach den modernsten Grundsätzen geplante Neustadt u. in eine Altstadt, die ebenfalls in grosszügiger Weise z. T. schon saniert ist, z. T. noch saniert wird. So ist beispielsweise die Malaria, die noch vor etwa 15 Jahren endemisch war, völlig verschwunden. Die Bevölkerung ist zum grösseren Teil erst in den letzten Jahren zugezogen u. infolgedessen nicht einheitlich. Dies gilt aber weniger für die im wesentlichen angessene ärmere Bevölkerung, unter der sich auch ein gewisser Prozentsatz erst in den letzten Jahren angesiedelt hat. Bei der dörflichen Bevölkerung der Umgebung ist eine grössere Veränderung nicht anzunehmen. Da das unseren Beobachtungen zugrundeliegende Material ausschliesslich aus unserer poliklinischen Sprechstunde herrührt, die sich, mit Ausnahme eines kleinen Prozentsatzes, aus den weniger bemittelten u. ärmeren Schichten sowie den Bauern der Umgebung eines ziemlich grossen Hinterlandes zusammensetzt, dürfen wir es als einen guten Masstab für die soziale u. hygienische Lage der ärztlich-fürsorgerisch zu erfassenden Kinder von Ankara u. Umgebung betrachten.

Die *Altersschichtung* der Kinder bis gegen Ende des Kleinkindesalters (6. Lebensjahr), die in 98,86 % an den 700 Patienten mit »Sommerdurchfall« beteiligt waren, ist nach den Angaben des statistischen Amtes vom Okt. 1935 folgende:

0—1 Jahr 2,282 Kinder = 18,6 ‰ der Bevölkerung

1—2 „ 1,122 „ = 9,1 „ „ „

2—3 „ 2,376 „ = 19,4 „ „ „

3—4 „ 2,300 „ = 18,7 „ „ „

4—5 „ 2,044 „ = 16,7 „ „ „

5—6 „ 2,160 „ = 17,6 „ „ „

6—7 „ 1,873 „ = 15,3 „ „ „

zusammen 0—7 Jahre 14,157 Kinder = 115,4 ‰ der Bevölkerung.

*Besonderheiten der Lebens- u. Umweltsbedingungen.* Das Schicksal der Kinder, besonders der Säuglinge u. Kleinkinder, hängt nach den allgemeinen Erfahrungen im wesentlichen von 3 Faktoren ab, nämlich einmal von dem Umstand, ob ehelich oder unehelich, von dem weiteren sozialen Faktor der gesell-

schaftlichen bzw. wirtschaftlichen Stellung der Eltern, die sich u. a. vor allem in der Wohndichte auswirkt u. endlich von der Möglichkeit ihrer Ernährung, wobei die Frage der Ernährung an der Brust oder auf unnatürliche Weise von ausschlaggebender Bedeutung für die Morbidität u. Mortalität der Säuglinge ist.

Unter diesen Faktoren ist hier die Frage, ob ehelich oder unehelich nur von ganz untergeordneter Bedeutung, da die letzteren zahlenmässig gar nicht in Erscheinung treten. Gegebenenfalls werden sie von der Mutter mit derselben Sorgfalt aufgezogen wie die ehelichen, zumal es das Problem der unehelichen Mutter ebenfalls nicht so wie in den meisten westeuropäischen Ländern gibt.

Was die Wohnungsverhältnisse anbelangt, so ist auch hier ein Vergleich mit den westeuropäischen Verhältnissen nicht ohne weiteres möglich. Selbst die von der ärmsten Bevölkerungsschicht bewohnten Hütten unterscheiden sich vorteilhaft von den Mietskasernen u. Hinterhäusern mancher westeuropäischer Grosstädte. Dazu kommt ein natürliches Gefühl für Sauberkeit, das sich u. a. auch darin äussert, dass fast ohne Ausnahme die Kinder auch der ärmsten Schichten, was besonders betont werden muss, eine gut gepflegte Haut haben.

Da die »Sommerdurchfälle« im wesentlichen das Säuglings- u. Kleinkindesalter betreffen, so müssen die Ernährungsbedingungen vorzugsweise dieser Altersklasse berücksichtigt werden. Es sei hier an die grundlegenden Arbeiten NEUMANNs (1908) über die Zusammenhänge der Wohndichte, Ernährung u. Säuglingssterblichkeit erinnert. Er konnte damals an Berliner Kindern zeigen, dass die Sterblichkeit bei Brustkindern in allen sozialen Schichten fast gleichmässig niedrig gegenüber den unnatürlich ernährten Kindern war. So betrug sie bei der ärmsten Schicht mit *einem* Wohnraum 4,9 % gegenüber 2,6 % bei Brustkindern der wohlhabenden Kreise, dagegen 12,8 % bei den Flaschenkindern der ersten Gruppe gegenüber nur 4,6 % bei solchen der 2. Gruppe. ENGEL hat diese Beziehungen in dem Satz zusammengefasst: »Die soziale Patho-

logie des Säuglings erweist sich in allen ihren Symptomen u. Zuständen als Ausdruck des Mangels an Muttermilch.»

Um einen Überblick über die Ernährungsbedingungen der Kinder auf Grund eigener Beobachtungen zu erhalten, haben wir in Erweiterung meiner Arbeit: »Zur Frage der Milchversorgung der Kinder in der Türkei« (Sihhiye Mecmuasi, 12, 1936) unsere Erhebungen bei den Kindern der Poliklinik der Kinderklinik Ankara fortgesetzt (1. Febr.—1. Juni 1936).

Tabelle 1.

Ernährung	Monat											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Nur Frauenmilch . . . .	32	67	32	30	11	27	17	14	22	30	21	33
Frauen M. & Kuh M. . . .	—	4	3	—	—	2	1	1	—	1	1	2
Frauen M. & Bei-Nahr. . .	—	—	1	7	12	7	15	23	26	44	50	99
Kuh Milch verdünnt . . . .	2	1	7	3	2	6	3	2	3	—	—	—
Kuh Milch & Beinaehrung .	—	—	—	—	1	5	8	3	6	6	6	33
Pulv. Milch . . . . .	—	—	1	1	2	—	2	—	2	—	—	—
keine Milch . . . . .	—	—	2	2	2	2	—	—	—	3	—	13

Von den insgesamt 774 Kindern des 1. Lebensjahres erhielten 654 = 83,4 % Muttermilch, davon 336 = 43,5 % ausschliesslich. Bei den übrigen Kindern verteilte sich die Ernährung folgendermassen: 294 Kinder = 37,9 % Muttermilch u. Beinaehrung, 15 Kinder = 2,0 % Frauenmilch u. Kuhmilch, 29 Kinder = 3,7 % verdünnte Kuhmilch, 68 Kinder = 8,7 % Kuhmilch u. Beinaehrung, 8 Kinder = 1,1 % pulverisierte Kuhmilch u. 24 Kinder = 3,1 % gar keine Milch. Die Zahl der Kinder ohne Muttermilch beträgt also nur 129 = 16,6 %.

Eine bessere Übersicht ergibt die Zusammenfassung der Kinder nach Trimenon. Siehe Tab. 2. Nach dieser Zusammenstellung, die den prozentuellen Anteil jeweils derselben Altersklasse berücksichtigt, betrug der Anteil der Brustkinder in den ersten 3 Lebensmonaten 91,5 % u. hielt sich gegen Ende des 1. Jahres noch über 80 %.

Tabelle 2.

Trimenon	Kinder insges.	Frauenmilch	Kuhmilch	Keine Milch
1.	152	91,5 %	7,2 %	1,3 %
2.	122	78,7 »	16,5 »	4,9 »
3.	158	81,6 »	18,4 »	— »
4.	342	82,2 »	13,1 %	4,7 »

Wie gross der Stillwille der Bevölkerung ist, geht auch daraus hervor, dass von den 180 Kindern im 12. Lebensmonat noch 134 = 74,4 % an der Brust ernährt wurden, davon sogar noch 33 = 18,3 % ausschliesslich, während die Zahl der mit Kuhmilch ernährten ebenfalls 33 = 18,3 % beträgt, die der Milchfrei-ernährten 13 = 7,3 %.

Die Ernährungsbedingungen der Kinder im 1. Lebensjahr sind also hier, besonders im Vergleich zu den meisten west-europäischen Ländern aussergewöhnlich günstig. Dabei ist zu bedenken, dass diese Stillbereitschaft nicht etwa die Folge einer besonders energisch betriebenen Stillpropaganda ist, dass es sich vielmehr um eine seit Menschengedenken ununterbrochene Sitte handelt, die mehr oder weniger bewusst sich bis heute erhalten hat. Dies zeigt sich auch darin, dass von 643 Kindern des 2. Lebensjahres noch immer 210 = 32,7 % an der Brust sind, davon gegen Ende des 2. Jahres noch 29 = 4,5 %! Vereinzelt sieht man auch noch im 3. Jahr Kinder an der Brust.

Die Schwierigkeiten, eine einwandsfreie u. zugleich preiswerte Kumilch für die Ernährung der Kinder zu erhalten, sind örtlich verschieden, vielfach, so auch in Ankara, nicht unbeträchtlich. So ist das Schicksal der Kinder, namentlich in den weniger bemittelten Schichten, von vornherein an die Ernährung mit Muttermilch geknüpft. Ergänzend soll hier erwähnt werden, dass die Mehrzahl der von uns beobachteten Kinder des 2. u. 3. Jahres überhaupt keine Milch bekamen. So waren unter 643 Zweijährigen 310 = 48,2 %, unter 267 Dreijährigen 168 = 63 % ohne Milch u. nur auf eine keines-

wegs immer qualitativ u. quantitativ genügende Nahrung angewiesen.

Wie eng die Beziehungen zwischen Schwierigkeiten in der Milchversorgung u. Stillwillen weiter Bevölkerungskreise sind, zeigte das Beispiel Deutschlands, wo in den letzten Kriegsjahren durch den immer mehr fühlbar werdenden Milchmangel eine ausserordentliche Zunahme des Stillwillens u. damit im Zusammenhang der Stillfähigkeit sich feststellen liess. Mit der Besserung der wirtschaftlichen Verhältnisse in den folgenden Jahren blieb zwar diese Stillfähigkeit immer noch wesentlich höher als in den Vorkriegsjahren, nahm aber trotz Ausbau der Mütter- u. Kinderfürsorge u. einer energischen Stillpropaganda wieder nicht unerheblich ab.

Um sich eine Vorstellung von dem Stillwillen u. Stillvermögen der hiesigen Bevölkerung zu machen, soll vergleichsweise eine Arbeit von SCHLOSSMANN, PANKOW u. ERNA SCHLOSSMANN (1924) angeführt werden. Anlässlich einer Umfrage bei Kinder- u. Frauenärzten, bei denen ein besonderes Verständniss für die Notwendigkeit der Ernährung ihrer eigenen Kinder durch Frauenmilch vorausgesetzt werden darf, ergab es sich, dass von 225 Kindern, die zwischen 1916 u. 1922 geboren wurden, nur eine verhältnismässig kleine Anzahl, nämlich 13,3 % nicht wenigstens 4 Wochen gestillt wurden. Es besteht für den 1. Lebensmonat also kein beträchtlicher Unterschied gegenüber den Ankananer-Kindern. Dagegen waren nur 12,8 % volle 9 Monate an der Brust gegenüber 81,6 % der hiesigen Bevölkerung!

Ergänzend soll noch erwähnt werden, dass hier im allgemeinen die Ernährung an der Brust nach keinem der in Westeuropa üblichen Schemen erfolgt, dass vielmehr instinktiv, d. h. sobald der Säugling ein Nahrungsbedürfniss zu äussern scheint, die Brust gereicht wird. Da die Kinder dabei vorzüglich gedeihen u. auch die Mütter darunter nicht leiden, so haben wir, abgesehen von Einzelfällen, keine Veranlassung, diese Sitte zu ändern. Erstaunlicherweise sahen wir Überfütterung an der Brust, wie wir es theoretisch erwarteten, nur sehr selten, andererseits, was ja verständlich ist, auch keine



Unterernährung, selbst dann, wenn die Mutterbrust keinen ergibigen Eindruck machte.

Während die Säuglinge auch unter den schlechtesten sozialen Verhältnissen, soweit sie nicht infektiös erkrankt waren, eine ideale Entwicklung zeigen u. Ernährungsstörungen, Durchfallskrankheiten, . . . . ebenfalls, soweit nicht infektiös, ferner Nährschäden in diesem Alter nur in ganz unbedeutendem Umfang beobachtet werden können, trifft dies für die Kleinkinder nicht mehr zu.

Infolge der schon erwähnten Ernährungsschwierigkeiten ist das Kleinkind, sobald es von der Brust abgesetzt wird, in einer wesentlich ungünstigeren Lage. Man findet daher bei ihm viel häufiger mehr oder weniger ausgeprägte Ernährungsstörungen u. Nährschäden, von denen u. a. Fälle von A Avitaminosen, wohl auf Mangel an qualitativ zureichendem Fett in der Ernährung, hervorgehoben werden sollen. Der Turgor von Haut u. Muskulatur, überhaupt die ganze Ernährungslage ist im Durchschnitt wesentlich ungünstiger als beim Säugling. Auch die Widerstandsfähigkeit gegenüber Infekten scheint herabgesetzt zu sein, was sich in einem Alter, wo die gesteigerte Exposition an die Umweltsschädigungen unvermeidlich ist, unvorteilhaft auswirken muss.

So finden wir hier einen grundlegenden Unterschied gegenüber den Verhältnissen in den meisten westeuropäischen Ländern: *Das Kleinkindesalter bedeutet eine grössere Gefährdung als das Säuglingsalter!* Es ist daher zu erwarten, dass sich dies in der Morbidität u. Mortalität auswirken muss. Anhand der »Sommerdurchfälle« werden wir Gelegenheit haben, diese Frage gesondert zu prüfen.

Im Zusammenhang mit den Nährschäden mag erwähnt werden, dass die Rachitis im Säuglingsalter nur sehr selten beobachtet wird, obwohl die landesübliche Art des Wickelns u. auch die Abneigung der Bevölkerung, die Kinder in der kühleren Jahreszeit an die frische Luft zu bringen, nach unseren theoretischen Vorstellungen diese Krankheit begünstigen müsste. Auch im Sommer werden die Kinder bei der starken Hitze nur wenig dem direkten Licht ausgesetzt u. so bleibt

nur die Annahme, dass die Muttermilch unter den hiesigen Lebensbedingungen der Erwachsenen reich an dem antirachitischen Schutzfaktor ist. Die Kleinkinder zeigen im Vergleich zu den unter entsprechenden Verhältnissen lebenden der westeuropäischen Länder ebenfalls nur wenig Rachitis. Im Ganzen beobachteten wir unter 8,697 Patienten unserer Poliklinik im Jahre 1935 nur bei 115 Kindern = in 1,8 % Rachitis verschiedenen Grades. Entsprechend ist auch die Tetanie bei Säuglingen ausserordentlich selten, wir sahen sie nur in ganz vereinzelt Fällen u. zwar ebenfalls bei einigen Brustkindern u. Flaschenkindern!

### 3. Verteilung der »Sommerdurchfälle« nach Alter u. Ernährung.

Fassen wir alle symptomatisch in die Gruppe der Durchfallserkrankungen einzureihenden Fälle zusammen, so wurden unter der Diagnose: Enteritis, Dyspepsie u. Typhus 1,705 Patienten in unserer Poliklinik im Jahre 1935 behandelt. Es bedeutet dies 19,6 % der 8,697 poliklinischen Patienten.

Wir haben nun bei 700 Kindern, die zwischen dem 22.6. u. 8.9.36 mit Durchfallskrankheiten in unsere poliklinische Behandlung kamen, eine genauere Untersuchung über Altersdisposition, Beziehung zur Ernährungsweise, Abhängigkeit von der Hitze, Verlauf der Krankheit u. Versuche einer ätiologischen Klärung u. therapeutischen Beeinflussung unternommen.

Um einen Überblick über den mehr oder weniger gleichmässigen *Verlauf der Epidemie* zu erhalten, haben wir bei der tabellarischen Zusammenstellung jeweils Gruppen von 100 Patienten nach dem zeitlichen Verlauf unterteilt, dabei ausserdem die Art der Ernährung berücksichtigt.

Aus der Tabelle geht hervor, dass der Anteil der Brustkinder in allen Gruppen zu je 100 Patienten, d. h. also während des ganzen Verlaufs der Epidemie nur eine sehr geringe Verschiebung aufweist. Bei den Kuhmilchkindern findet man im Verlauf der Epidemie eine gleichmässige Abnahme u. dementsprechend bei den Kindern ohne Milch eine Zunahme. Dies hängt damit zusammen, dass im Verlauf der Epidemie

Tabelle 3.

Gruppe	1—100	101—200	201—300	301—400	401—500	501—600	601—700	Zusammen
Brustkinder . .	43	46	56	43	48	50	56	342
Kuhmilch K. . .	36	29	18	15	13	10	4	125
Keine Milch . .	21	25	26	42	39	40	40	233
Zusammen . . .	100	100	100	100	100	100	100	700

vom 2. Jahr aufwärts immer mehr grössere Kinder erkrankten, die fast ausnahmslos ohne Milch ernährt wurden, während bis zum 2. Jahr der Anteil der verschiedenen Altersgruppen sich nur wenig änderte.

Die Altersdisposition u. die Beziehungen zur Ernährung gehen noch deutlicher aus Tab. 4. hervor (s. folgende Seite!). Unter den 700 an Durchfall Erkrankten waren 318 = 45,43 % im 1. Lebensjahr, 281 = 40,14 % im 2. Jahr, 58 = 8,29 % im 3. Jahr, zwischen 4 u. 6 Jahren finden wir einen Anteil von nur noch 1—2 % u. darüber hinaus bleibt er unter 1 %.

Noch übersichtlicher wird die Altersdisposition, wenn man das 1. Lebensjahr in Trimenon u. das 2. Jahr in 2 Abschnitte unterteilt. Man sieht dabei, dass der Anteil der Kinder im 1. Trimenon mit 2 % noch sehr gering ist, dann langsam im 2. Trimenon auf 8,29 % ansteigt, im 3. Trimenon weiter auf 10,28 %, um im 4. Trimenon 24,86 % zu erreichen. In dem letzten Viertel des 1. Lebensjahrs findet man demnach fast den 4. Teil aller Fälle der 700 Durchfallskranken!

Die Unterteilung des 2. Lebensjahres in einen Abschnitt: »bis 1 1/2 Jahre« u. »bis 2 Jahre« erwies sich als zweckmässig, da die Angaben der Eltern über das Alter der Kinder jenseits des 1. Lebensjahres ungenauer werden u. fast stets mit diesen beiden Daten angegeben werden.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache haben wir daher auch die Kinder zwischen diesen Terminen in die beiden Gruppen zusammengefasst. Die erste Gruppe der Kinder »bis

Tabelle 4.

Monate	Brust	Kuhmilch	Keine Milch	Zusammen
1	1	1	—	2
2	4	1	—	5
3	4	3	—	7
4	12	6	—	18
5	12	8	—	20
6	20	—	—	20
7	13	2	—	15
8	23	6	1	30
9	21	4	1	27
10	15	2	—	17
11	16	4	2	22
12	90	27	18	135
Im 1. Jahr zus.	231	65	22	318 = 45,43 %
Im 1. Trimenon	9	5	—	14 = 2,0 "
» 2. »	44	14	—	58 = 8,29 "
» 3. »	57	13	2	72 = 10,28 "
» 4. »	121	33	20	174 = 24,86 "
bis 1 1/2 Jahr	89	25	68	182 = 26,0 "
» 2. »	18	24	57	99 = 14,14 "
vom 1.—2. Jahr	107	49	125	281 = 40,14 "
bis zu 3 Jahre	4	10	14	58 = 8,29 "
» 4. »	—	1	9	10 = 1,43 "
» 5. »	—	—	17	17 = 2,43 "
» 6. »	—	—	8	8 = 1,14 "
» 7. »	—	—	3	3 = 0,43 "
» 8. »	—	—	1	1 = 0,14 "
» 9. »	—	—	2	2 = 0,29 "
» 10. »	—	—	1	1 = 0,14 "
» 15. »	—	—	1	1 = 0,14 "

zu 1 1/2 Jahren» war mit 182 = 26,0 % vertreten, während die zweite (»bis zu 2 Jahren») mit 99 = 14,14 % beteiligt war.

Der Höhepunkt der Kurve der an »Sommerdurchfall« er-

kranken 700 Kinder liegt also zwischen dem 9. u. 18. Lebensmonat, genauer um den 12. Lebensmonat herum! Im Gegensatz zu den westeuropäischen verhältnissen bleiben hier die Säuglinge also bis gegen das Ende des 1. Lebensjahres verschont, wobei das Freibleiben der ersten Lebensmonate am meisten auffällt. Dabei finden wir aber überraschender Weise, dass die Ernährung an der Brust allein dafür nicht ausschlaggebend ist. Um eine Übersicht darüber zu erhalten, haben wir in Tabelle 5. den 12. Lebensmonat, das 4. Trimenon sowie das 1. u. 2. Lebensjahr noch einmal gesondert dargestellt.

Tabelle 5.

	Brustkinder	Kuhmilchk.	K. ohne Milch	Zusammen
12. Lebensmonat .	90=66,7 %	27=20,0 %	18=13,33 %	135=100,0 %
4. Trimenon . .	121=69,5 "	33=18,97 "	20=11,49 "	174=100,0 "
im 1. Jahr zus. .	231=72,64 "	65=20,4 "	22= 6,92 "	318=100,0 "
im 2. Jahr zus. .	107=38,07 "	49=17,44 "	125=44,49 "	281=100,0 "

In der Tab. 5 wurden die einzelnen Altersgruppen prozentuell untereinander verglichen. Im 1. Lebensjahr, wobei besonders hervorzuheben ist, auch noch im 4. Trimenon u. im 12. Lebensmonat überwiegt die Zahl der Brustkinder. Auch im 2. Jahr ist sie noch hoch u. wird nur wenig von den »Kindern ohne Milch« übertroffen. In keinem Lebensalter überwiegt aber die Zahl der Kuhmilchkinder. Damit scheidet die Kuhmilch als hauptsächlicher Faktor der »Sommerdurchfälle« aus!

Das Freibleiben des frühen Kindesalters sowie der Höhepunkt der Erkrankungskurve gegen Ende des 1. u. zu Beginn des 2. Jahres spricht dafür, dass einmal die in diesem Alter beginnende Zufütterung, dann aber auch die intensivere Berührung des Kindes mit der Umgebung (stärkere Aktivität, Rutschen auf dem Boden, Anfassen von schmutzigen Gegenständen u. a.) als das wesentliche Gefährdungsmoment zu betrachten ist.

Vergleicht man zur weiteren Bestätigung dieser Beobachtungen den prozentuellen Anteil der Kinder der ersten 2 Lebensjahre am Ernährungsregime unter normalen Bedingungen u. bei den Durchfallerkrankten, so kommen wir zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 6.

Alter	Finden	Brust- kinder	Kuh- milchk.	K. ohne Milch	Zusam- men
4. Trimenon . .	Normal	82,2 %	13,1 %	4,7 %	100,0 %
„ . .	Durchfall	69,5 „	19,0 „	11,5 „	100,0 „
1. Lebensjahr . .	Normal	83,4 „	13,5 „	3,1 „	100,0 „
„ . .	Durchfall	72,6 „	20,5 „	6,9 „	100,0 „
2. Lebensjahr . .	Normal	32,7 „	19,1 „	48,2 „	100,0 „
„ . .	Durchfall	38,1 „	17,4 „	44,5 „	100,0 „

Im Vergleich zu der Zahl der normalerweise an der Brust ernährten Kinder ist der Prozentsatz der Durchfallkranken im 4. Trimenon u. im 1. Lebensjahr um rund 11—12 % erniedrigt u. dementsprechend derjenige der Kuhmilchkinder u. der milchfrei ernährten, besonders der letztere höher. Es ist also vielleicht ein gewisser, wenn auch nicht beträchtlicher Schutz bei den Brustkindern vorhanden. Im 2. Lebensjahr ist aber der Prozentsatz der kranken Brustkinder sogar um 8 % höher als es ihrem Anteil an den Gesunden entspricht, während die Kuhmilchkinder u. milchfrei ernährten einen entsprechend geringeren Prozentsatz aufweisen. Wägt man diese beiden Beobachtungen gegeneinander ab, so ergibt sich, dass *die Erkrankungsziffer der an Durchfall Erkrankten in engen Grenzen dem Anteil der Normal Kinder am Ernährungsregime entspricht*. Damit dürfte der Beweis geliefert sein, dass es sich bei den »Sommerdurchfällen« der Kinder in Ankara um eine Erkrankung handelt, die weitgehend vom Ernährungsregime unabhängig ist. So bleibt als Ursache entweder nur die Möglichkeit einer direkten Hitzeschädigung infolge der Störung der physikalischen Wärmeregulation oder aber eine Infektionswirkung, die an die

Jahreszeit gebunden zur Erkrankung führt. Dass in erster Linie Kinder einer bestimmten Altersklasse unter Schonung der Säuglinge bis gegen Ende des 1. Jahres erkrankten, spricht mehr für die Annahme einer infektiösen Ursache, die sich in dieser begrenzten Altersperiode besonders auswirken kann.

*Unsere Beobachtungen haben zu anderen Ergebnissen geführt als die bisherigen Erfahrungen bei den Sommerdurchfällen der Kinder in den meisten westeuropäischen Ländern.* Dort sind sie überwiegend, ja nach manchen Autoren fast ausschliesslich bei Flaschenkindern zu beobachten. Soweit die verhältnissmässig seltenen groben bakteriellen Verunreinigungen der Nahrung nicht als Krankheitsursache in Betracht kommen, wurde in erster Linie der Verschlechterung der Konstitution durch die unnatürliche Ernährung diese Bedeutung beigelegt, wobei der »Hitzeaktor« eine auslösende Rolle spielt. Diese Kinder sind anfälliger gegenüber Störungen der physikalischen Wärmeregulierung als Brustkinder. Für unsere Beobachtungen dürfte der Konstitutionsfaktor keine wesentliche Rolle spielen, da die Erkrankung in der überwiegenden Mehrzahl sich auf Brustkinder erstreckte, wobei der Höhepunkt der Gefährdung zwischen dem 9. u. 18. Monat liegt.

#### 4. Epidemiologie der »Sommerdurchfälle«.

Nach unseren bisherigen Unterlagen ist zwar mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die »Sommerdurchfälle« durch eine Infektion bedingt sind u. nicht durch eine »Hitzeschädigung«. Bei den Besonderheiten der klimatischen Verhältnisse musste aber diese Frage doch gesondert untersucht werden. Wir haben daher auf Grund der uns vom meteorologischen Institut des Landwirtschaftsministeriums mitgeteilten Unterlagen den Zugang der Kranken in unsere Poliklinik u. die jeweilige mittlere Schattentemperatur miteinander verglichen, um so die Frage einer direkten Hitzeschädigung klären zu können.

Da nun aber ein nicht unbeträchtlicher Teil unserer Kranken erst nach längerer Erkrankung, in vereinzelten Fällen mit

Durchfällen von bis zu 3 Monaten Dauer, in unsere Behandlung eintrat, haben wir ausserdem auch noch den entsprechend berechneten Krankheitsbeginn mitberücksichtigt. Dabei ist zu beachten, dass die Angaben der Angehörigen über die Krankheitsdauer nur für die ersten 2 Wochen einigermaßen genau sein dürften, da nach unseren Erfahrungen mit der längeren Dauer der Erkrankung der Krankheitsbeginn immer erst nach längerem Fragen zu ermitteln war. So hörten wir besonders häufig Angaben wie »14 Tage«, »15 Tage«, »1 Monat«, »2« bzw. »3 Monat«, während dazwischenliegende Tage kaum angegeben wurden. Durch eine Zusammenfassung in grössere Zeiträume werden die in den Angaben enthaltenen etwaigen Ungenauigkeiten wieder ausgeglichen.

Nach unseren Ermittlungen waren beim Eintritt in unsere poliklinische Behandlung erkrankt:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Tage, zus.	1—14 Tage
17	37	51	44	48	34	96	16	4	44	2	9	4	30		436 Kinder

ferner

bis zu 3 Wochen 101 Kinder

» 4 » 1

einschl. bis zu »1 Monat«, d. h. + 3 Kinder d. 4. Woche:  
110 Kinder

bis zu 2 Monat» 36 Kinder

3 » 17 »

Die Mehrzahl der Kinder,  $436 = 62,3\%$  kan also innerhalb der ersten 2 Wochen in unsere Behandlung, davon  $327 = 46,7\%$  in der ersten Woche. Diese akuten Fälle unterscheiden wir von den subakuten (bis zu 1 Monat), die bei  $211 = 30,1\%$  beobachtet wurden. Chronische Fälle (bis zu 3 Monat) waren es  $53 = 7,6\%$ .

Bei der tabellarischen Zusammenstellung (Tab. 7) haben wir die Angaben der Angehörigen eingetragen, da sie trotz der erwähnten Ungenauigkeiten einen besseren Überblick über etwaige Zusammenhänge mit der Hitze erlauben als die alleinige Berücksichtigung des Behandlungsbeginns in der Poliklinik.

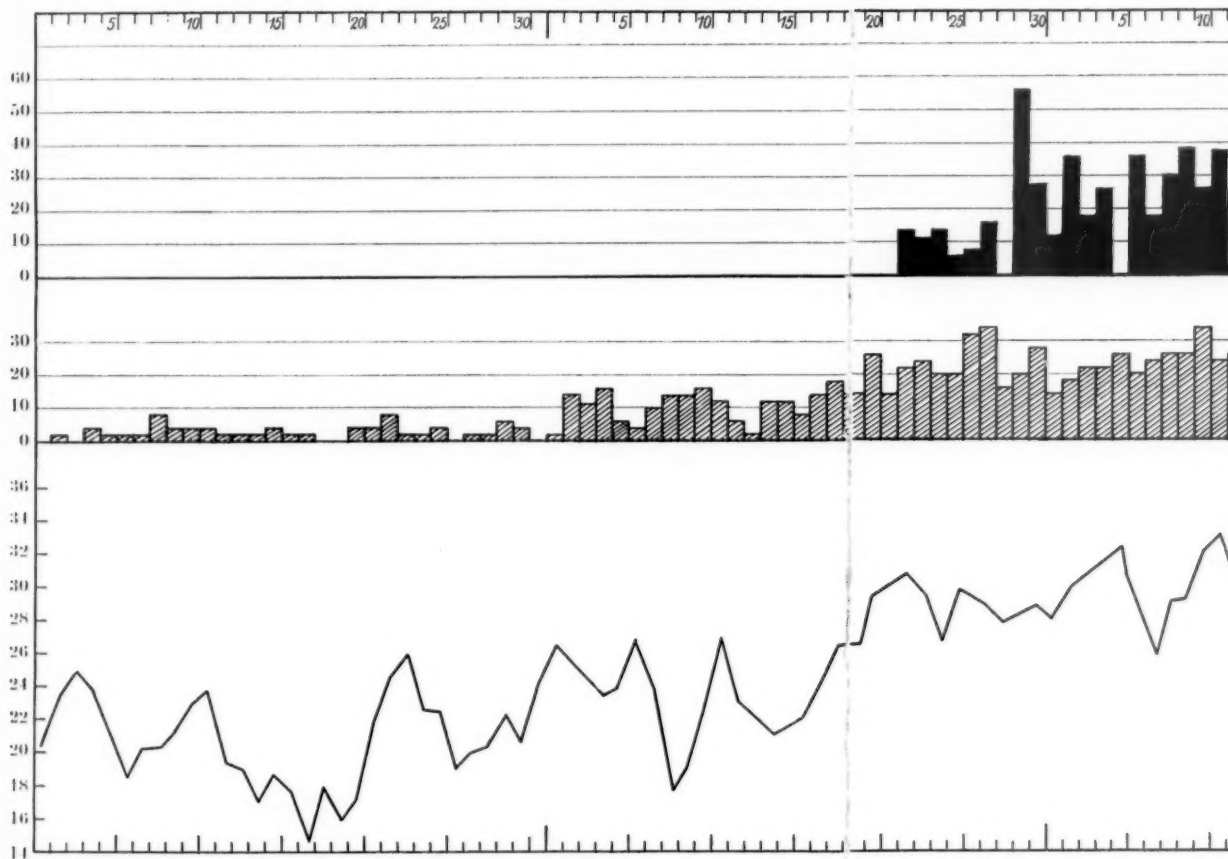




Mai

Juni

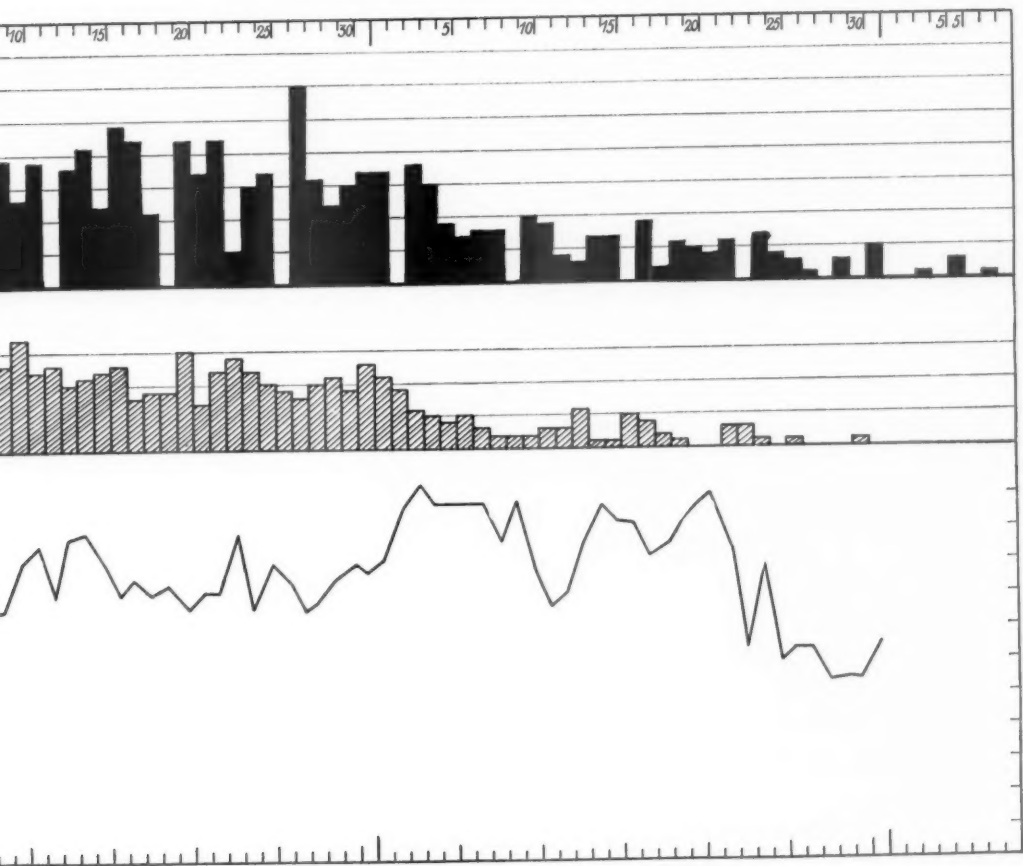
Juli



- Anzahl der poliklinisch behandelten Fälle.
- Anzahl der Fälle, geordnet nach dem Tage der Erkrankung.
- Mittlere Schattentemperatur.

August

Sept.



Eckstein.



Tabelle 7. (vergl. Kurve!)

Datum	Mai			Juni			Juli			August			Sept.		
	a°	b	c	a°	b	c	a°	b	c	a°	b	c	a°	b	c
1.	20,6	—	—	26,6	—	1	28,0	6	7	32,0	17	11	5	—	—
2.	23,3	—	1	25,9	—	7	29,8	18	9	35,1	—	9	—	—	—
3.	25,0	—	—	24,5	—	6	30,6	9	11	36,7	18	6	—	—	—
4.	23,8	—	2	22,3	—	8	31,6	13	11	35,5	15	5	1	—	—
5.	20,6	—	1	23,7	—	3	32,6	—	13	35,6	9	4	—	—	—
6.	18,1	—	1	27,1	—	2	29,6	19	10	35,5	7	5	3	—	—
7.	20,4	—	1	23,7	—	5	25,7	9	12	35,5	8	3	—	—	—
8.	20,1	—	4	17,6	—	7	29,1	15	13	33,1	8	2	1	—	—
9.	21,3	—	2	19,1	—	7	29,2	19	13	35,9	—	2	—	—	—
10.	22,8	—	2	22,5	—	8	32,1	13	17	31,3	10	2	—	—	—
11.	23,8	—	2	26,9	—	6	33,3	19	12	29,0	9	3	—	—	—
12.	19,2	—	1	23,0	—	3	30,1	12	13	29,8	1	3	—	—	—
13.	18,9	—	1	22,6	—	1	33,5	18	10	32,8	3	6	—	—	—
14.	16,8	—	1	21,0	—	6	33,7	21	11	35,8	7	1	—	—	—
15.	18,7	—	2	21,1	—	6	31,7	17	12	31,6	7	1	—	—	—
16.	17,7	—	1	21,9	—	4	29,7	24	13	34,3	—	5	—	—	—
17.	14,5	—	1	23,9	—	7	31,3	22	8	32,6	9	1	—	—	—
18.	18,2	—	—	26,5	—	9	30,2	11	9	33,0	2	2	—	—	—
19.	16,0	—	—	26,5	—	7	30,6	—	9	31,7	6	1	—	—	—
20.	16,9	—	2	29,4	—	13	29,2	22	15	35,5	5	—	—	—	—
21.	21,9	—	2	29,8	—	7	30,2	17	7	36,0	1	—	—	—	—
22.	21,6	—	1	30,5	7	11	30,3	22	12	33,1	6	3	—	—	—
23.	26,1	—	1	29,8	6	12	33,9	5	14	26,5	—	3	—	—	—
24.	22,7	—	1	26,5	7	10	29,1	15	12	32,0	7	1	—	—	—
25.	22,5	—	2	28,9	3	10	32,1	17	10	25,8	4	—	—	—	—
26.	18,0	—	—	29,3	4	16	30,9	—	9	26,6	3	1	—	—	—
27.	18,9	—	1	28,6	8	17	29,0	30	8	26,6	1	—	—	—	—
28.	20,1	—	1	27,5	—	8	29,6	16	10	24,5	—	—	—	—	—
29.	22,5	—	3	28,0	28	11	31,1	12	11	21,7	3	—	—	—	—
30.	20,5	—	2	28,6	14	14	31,7	15	9	21,7	—	1	—	—	—
31.	21,1	—	—	—	—	—	31,5	17	13	27,0	—	—	—	—	—

a° = Durchschn. höchste Schattentemp. b = Poliklinische Krankenzahl.  
c = Krankenzahl nach Angabe der Angehörigen.

Aus der Tabelle 7 und der Kurve ergibt sich, dass der Beginn der Epidemie bis in die ersten Tage des noch verhältnismässig kühlen Mai hineinreicht. Wenn diese Feststellung auch mit den schon erwähnten Vorbehalten zu beurteilen ist, so treffen diese aber für das Abklingen der Epidemie nicht mehr zu. Dabei geht nämlich die Zahl der poliklinisch zum ersten Mal beobachteten Fälle wie diejenige nach Angaben der Angehörigen in einem Zeitpunkt zurück, wo die Hitze auf ihrem Höhepunkt ist, nämlich in den ersten Augusttagen. Die Epidemie klingt daher noch während der heissen Augusttage ab, in den ersten Septembertagen finden sich nur noch vereinzelt Fälle. Der Verlauf der Epidemie zeigt also keinen ursächlichen Zusammenhang mit der Hitze, die »Sommerdurchfälle« beruhen nicht auf einer direkten Hitzeschädigung im Sinne einer Störung der physikalischen Wärmeregulation.

### 5. Klinik der »Sommerdurchfälle«.

Die Krankheitserscheinungen verlaufen ziemlich einheitlich, wobei natürlich Abstufungen von leichten bis schwersten, toxischen Bildern zur Beobachtung gelangen. Aus voller Gesundheit heraus wird der Patient manchmal innerhalb von Stunden unter Erbrechen, Durchfall, krampfartigen Schmerzen in der Oberbauchgegend, allgemeiner Mattigkeit, die sich bis zur Somnolenz steigern kann, Fieber u. in einem Teil der Fälle unter den Erscheinungen einer Intoxikation in einen Zustand gebracht, der mehr oder weniger besorgniserregend werden kann. Die Stühle sind meist von grüner Farbe, daher häufig die Bezeichnung »grüne Diarrhoe«, flüssig, »wie Wasser«, u. werden mit grosser Gewalt entleert. Wir sahen öfters beim Einführen eines Thermometers in das Rektum, dass der Stuhl in hohem Bogen, manchmal über einen Meter weit gespritzt wurde. Blasenbildende Gährungsstühle sahen wir nicht, der Geruch der Stühle ist süsslich, nicht eigentlich stinkend, ähnlich wie bei Ruhr. Fast stets war reichlich Schleim vorhanden, der nicht selten in dicken Klumpen ausgestossen wurde. Fast nie vermisste man in dem Anamnesen diese Angaben.

In der Hälfte der Fälle wurde das Vorhandensein von Blut angegeben. In der Tat sah man sehr häufig Blutbeimengungen von hellroter Farbe u. zwar in kleinsten Klümpchen oder strichfadenförmig dem Kot aufgelagert. Grössere Blutungen beobachteten wir nur in ganz vereinzelt Fällen. Dagegen sahen wir nicht selten fast nur Blut mit Schleimbeimengungen ohne Kot oder mit nur geringen Mengen wässriger, grüner Kotpartikelchen. Beim Eintrocknen des Kotes in der Windel bilden sich entsprechende Ränder u. Höfe, die ebenfalls recht typisch sind u. ohne weitere Kenntnisse des Patienten allein auf Grund dieser Unterlage die Diagnose erlauben. Das Stuhlbild erinnert so in gewissen Grenzen an die bekannten Enteritis- bzw. Ruhrstühle, es lässt sich von himbeerfarbigen Amöbenruhrstühlen unterscheiden. Mikroskopisch findet man im Schleim grössere Mengen Leukocyten, vereinzelt Eosinophile L., wechselnd Erythrozyten u. allemöglichen Arten der Darmbakterienflora.

Die Koliken sind nach den Schmerzensäusserungen der Kinder aller Altersklassen häufig anzunehmen u. zwar im u. ohne Zusammenhang mit der Stuhlentleerung. Sie werden meist in die Nabel- bzw. Oberbauchgegend lokalisiert, bei Kindern mit dünnen Bauchdecken kann man die Spasmen während eines solchen Schmerzanfalls im ganzen Verlauf des Kolon abtasten. Tenesmen in den untersten Darmabschnitten beobachteten wir nicht, ebenso auch nicht ein Klaffen des Sphinkters an wie bei schweren Ruhrfällen.

Bei längerer Dauer der Erkrankung werden die Stühle etwas weniger wässrig u. schleimig-blutig, trotzdem aber nicht gebunden oder gar geformt. Diese Verschiedenheiten der Stuhlbeschaffenheit kann sich auch innerhalb eines Tages zeigen. Von diesen subchronischen bzw. chronischen Fällen mit ihrem wechselnden Stuhlbefund sind die Recidive zu unterscheiden, bei denen nach Tagen, vereinzelt nach Wochen normale Stuhlbeschaffenheit wieder von durchfälligen Stühlen abgelöst wird.

Die Durchfälle sind unabhängig von der Nahrungsaufnahme u. verschwinden auch oft nach Nahrungsentzug nicht. Die

Zahl der Stühle wird meist mit 6—20 täglich bis »unzählbar« angegeben. Ihre Häufigkeit steht keineswegs in engem Zusammenhang mit der Schwere des Krankheitsbildes. So sieht man Kinder in gutem Allgemeinzustand u. mässigem Fieber mit »unzählbaren« Stühlen, andererseits solche mit 6—8 Stühlen in schwer toxischem Zustand.

Sehr häufig wird in den ersten Tagen über Erbrechen geklagt. Der Appetit liegt völlig darnieder, dagegen besteht starker Durst. Die Temperaturen bewegen sich zwischen 37,5 u. 40°.

Schon mit Rücksicht auf die therapeutische Bewertung haben wir die Patienten in leichte, mittelschwere, schwere u. toxische Fälle eingeteilt. Die genauere poliklinische Beobachtung erstreckte sich auf die ersten 500 Fälle, bei denen je ein besonderes Krankenblatt angelegt wurde. Unter diesen fielen 23 Fälle aus, bei denen sich besondere Ursachen für den Durchfall ergaben, darunter 2 Kinder mit *Trichomonas* u. 5 Kinder mit *Askariden*.

Unter den letzteren war ein Säugling (8 Monate), der nach 1 monatlichem Durchfall in unserer Sprechstunde *Askariden* erbrach. Er machte einen schwer kranken Eindruck u. war etwas intoxiciert. Nach einer Santoninkur gingen noch weitere 44 *Askariden* ab. Das Kind erholte sich sofort, die Durchfälle hörten auf. Bei 2 Kleinkindern bestand eine *Lambliasis*.

Die 477 Durchfallskranken verteilten sich nach dem Grad der Erkrankung auf

179 (= 37,52 %)	leichte Fälle
160 (= 35,22 %)	mittelschwere Fälle
78 (= 16,35 %)	schwere Fälle u.
52 (= 10,91 %)	Toxikosen.

In etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle handelte es sich also um mittelschwere u. schwerste Erkrankungen! Zu den mittelschweren Fällen zählten wir die Kinder, die über 38° Temperatur hatten u. bei denen die Stühle besonders gehäuft waren. Die schweren Fälle hatten höhere Temperaturen, machten einen sehr hin-



fälligen Eindruck, die Extremitäten fühlten sich meist kühl an, die Durchfälle waren in der Zahl wechselnd, vielfach bestand der Stuhl nur aus Schleim u. Blutbeimengungen. Die Kinder waren stets apathisch, manche machten, ohne benommen zu sein, einen leicht typhösen Eindruck. Die Schmerzempfindlichkeit war, wie wir uns bei Injektionen überzeugen konnten, oft herabgesetzt bzw. verlangsamt. Für einen Teil dieser Kinder hätte man die Bezeichnung »prätoxisch« wählen können. Besonders auffallend war, dass die Schleimhäute des Mundes u. die Lippen dunkelrot u. trocken, letztere gelegentlich rissig waren, dagegen war der Turgor der Haut keineswegs stark gesunken. In vereinzelten Fällen beobachteten wir sogar Ödeme, namentlich am Hand- u. Fussrücken. Die Haut des Bauches fühlte sich öfters »teigig« an. Die Störung des Wasserhaushalts zeigt also in mancher Hinsicht ein anderes Bild, als man sie bei den schweren, meist alimentären Durchfallskrankheiten der Säuglinge u. Kleinkinder, besonders den als »Sommer« bzw. »Breachdurchfällen« bezeichneten Formen während dieser Jahreszeit in Westeuropa zu sehen bekommt. Wohl gibt es auch dort ähnliche Bilder bei den toxischen Ruhrfällen.

Bei einer Anzahl von Kindern, die wir in die klinische Behandlung übernahmen, ergab die Untersuchung des *Blutbildes* eine polynukleäre Leukozytose u. erhöhte Hämoglobin- u. Erythrozyten-Werte, wohl sicher infolge der Bluteindickung durch die Störung des Wasserhaushaltes. Bei anderen Patienten, die, wie noch auszuführen sein wird, in die Gruppe der typhösen Erkrankungen eingereiht werden müssen, bestand eine deutliche Leukopenie, auch schon bei Säuglingen.

Nur bei dieser letzten Gruppe der Kinder, u. auch hier nur vereinzelt war die Diazoreaktion im Urin positiv. Bei den Patienten mit höherem Fieber fanden wir nicht selten eine leichte Albuminurie.

Erscheinungen in anderen Organen fanden wir mit Ausnahme einer leichten Bronchitis bei einer kleineren Anzahl von Kindern nicht. Weitere Komplikationen, wie etwa Pneumonien u. a. beobachteten wir nicht.

Bei längerer Dauer der Durchfälle tritt eine mehr oder weniger starke Abmagerung auf, die bis zur Atrophie führen kann. Dadurch wird nicht selten eine Exsikose vorgetäuscht. Durch subcutane Flüssigkeitszufuhr wird bei diesen Fällen, ähnlich wie bei der Dekomposition der Säuglinge, der Zustand rasch verschlechtert. Da wir dies auch bei weniger ausgeprägten Fällen sahen, bei denen die Unterscheidung der Austrocknung von der Abmagerung auf Schwierigkeiten stiess, haben wir grundsätzlich auf die parenterale Flüssigkeitszufuhr verzichtet.

Besonders auffallend war diese Störung des Gewebsstoffwechsels bei den Toxikosen. Hier sieht man ja bekanntlich, wenigstens bei den alimentären Formen, über deren Häufigkeit allerdings seit einigen Jahren auch in Westeuropa die Ansichten geteilt sind, die charakteristische Entgiftung nach Wasserzufuhr. Bei unseren Beobachtungen blieb dieser Effekt völlig aus, ja nicht selten sahen wir sogar im Anschluss daran eine Verschlechterung. Ein ähnliches Verhalten findet man ja bei der auch in Westeuropa bekannten, allerdings verhältnismässig seltenen Toxikose des Brustkindes, bei der nicht selten die parenterale Flüssigkeitszufuhr unwirksam bleibt. Insofern finden wir hier eine Brücke zu unseren Beobachtungen, da die Mehrzahl unserer Patienten Brustkinder waren.

Die 52 Fälle, die unter den Erscheinungen einer im Zusammenhang mit dem Durchfall entstandenen Toxikose erkrankt waren, haben wir besonders sorgfältig beobachtet. Ihre Altersverteilung u. die Art ihrer Ernährung ist in Tabelle 8. zusammengestellt.

Auch bei den Toxikosen findet man ein Überwiegen der Brustkinder u. eine besondere Altersdisposition zwischen dem 9. u. 18. Monat, was wahrscheinlich mit der um diese Zeit beginnenden Beifütterung zusammenhängt. Nur bei den 5 Kindern mit Kuhmilch u. den 2 Kindern ohne Milchernährung der ersten 5 Monate könnte man vielleicht daran denken, einen ursächlichen Zusammenhang der Erkrankung mit der Nahrung anzunehmen, während dies bei den Brustkindern von selbst wegfällt. Bei näherer Betrachtung ergibt sich aber,

Tabelle 8.

Alter	Brust	Kuhmilch	Keine Milch
3 Monate . . . . .	1	1	—
4 „ . . . . .	2	2	—
5 „ . . . . .	1	2	2
6 „ . . . . .	1	—	—
7 „ . . . . .	2	—	—
8 „ . . . . .	1	1	—
9 „ . . . . .	3	—	—
10 „ . . . . .	1	—	—
11 „ . . . . .	2	1	—
12 „ . . . . .	7	4	1
Im 1. Trimenon . . . . .	1	1	—
„ 2. „ . . . . .	4	4	2
„ 3. „ . . . . .	6	1	—
„ 4. „ . . . . .	10	5	1
Im 1. Jahr . . . . .	21	11	3
Bis 1 1/2 Jahr . . . . .	10	2	3
„ 2 „ . . . . .	—	1	—
Mit 4 „ . . . . .	—	1	—
Zusammen . . . . .	31	15	6

dass ein Kind mit 3 Monaten u. 4 Monaten, das mit Kuhmilch ernährt wurde, ebenso auch ein 13 Monate altes Brustkind nach dem Verhalten der Serumagglutination als Typhus abd. betrachtet werden muss. Bei einem 8 Monate alten Brustkind wurden Flexner Bazillen aus dem Stuhl gezüchtet. Bei den übrigen Kindern musste aber mangels anderer Beweise die Diagnose »Sommerdurchfall« angenommen werden.

Wie aus Tabelle 9. hervorgeht, entwickelte sich die Toxikose bei einer Reihe von Fällen schon in den ersten Krankheitstagen, bei anderen dagegen erst nach längerer Krankheitsdauer.

Tabelle 9.

Krankheitsdauer	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15.	16.	17.	18.	Tage
Kranke	2	5	5	4	2	—	11	1	—	4	—	—	—	1	5	—	—	2	
Krankheitsdauer	19.	20.	21.	Tage	1 Monat	1 1/2 Monat													
Kranke . . . .	—	1	2	6	1														

Bei den letzteren Fällen, die stets dystroph waren, haben wir neben der Infektion wahrscheinlich noch einen Stoffwechselfaktor, etwa im Sinne des Endzustandes einer Dekomposition. Es ist aber dabei zu bemerken, dass die Mehrzahl der subakuten u. chronischen Fälle mit mehr oder weniger ausgeprägten Dystrophien keine toxischen Erscheinungen zeigten.

Die Temperaturerhöhung bei den Toxikosen war wechselnd. Wir beobachteten

bei 5 Fällen (erste Messung!)	Temp. von	37,5—38°
» 7 »	»	38,1—38,5°
» 19 »	»	38,6—39,0°
» 14 »	»	39,1—39,5°
» 6 »	»	39,6—40,0°
» 1 »	»	bis 41,5

Es bestand also meistens hohes Fieber, in einem Fall sogar eine Hyperpyrexie.

Um das eindrucksvolle Bild der Toxikose bei den »Sommerdurchfällen« zu schildern, seien hier einige Krankengeschichten auszugsweise wiedergegeben. Die hier der Vollständigkeit wegen mitgeteilten therapeutischen Massnahmen werden an anderer Stelle noch ausführlich besprochen werden.

Fall 1.) Jean Ch., 18 Monate (ausserhalb unserer poliklinischen Beobachtungsreihe!) erkrankt am 3.6.36 an Durchfall, der vom Arzt diätetisch u. medikamentös (Lakteol) erfolglos behandelt wurde. 2 Tage später leicht toxisch. Temp. 39°. Am 3. Krankheitstag Aufnahme in die Klinik in toxischem Zustand. Wässrige, schleimige Stühle mit geringer Blutbeimengung, etwa 20 mal tgl.

Leib etwas aufgetrieben, keine Exsikose. Aus der Stuhlkultur: Shiga-Kruse Baz. +. Temp.  $39^{\circ}$ . Therapie 20 cem Antidysenterie-Serum (Staatl. Institut Ankara), Reisschleim, Buttermilch. Am folgenden Tag nicht mehr benommen. Temp. auf  $37,8^{\circ}$  gesunken, Stühle unverändert. Nochmals 20 cem Serum, Kardiazol.



Abb. 1. Brustkind, 12 Monate, seit 3 Wochen Durchfall. Stuhlkultur Coli Baz. +. Serum Aggl. —. Nach Injektion von 20 cem Antidysenterie Serum keine Durchfälle mehr. Geheilt.

Am 5. Krankheitstag deutliche Besserung, Stühle weniger häufig, aber in der Konsistenz unverändert. Temp.  $37,6^{\circ}$ . Am 6. Krankheitstag wieder vermehrte Stühle mit Blutbeimengung. Temp.  $37,4^{\circ}$ . Erneut 10 cem Serum. Am 7. Krankheitstag entfiebert, Stühle gebunden. 10. Krankheitstag normale Stühle. Temp.  $36,9^{\circ}$ , geheilt entlassen.

Der Fall bildet insofern eine Ausnahme, als die Stuhlkultur als einzigstes Mal Shiga-Kruse Bazillen ergab. Er zeigt aber die schlagartige Wirkung des Antidysenterieserums, nach dessen Anwendung die Toxikose augenblicklich verschwand, während die übrigen Erscheinungen erst allmählich zurückgingen. Diese erste Beobachtung war massgebend für unsere weiteren therapeutischen Bemühungen.

Fall 2.) Ayse Hüsein, 1 Jahr. Am 17.6. wegen schweren Durchfalls, etwas blutig, wässrig in die Poliklinik gebracht. Die Krankheit besteht seit 1 Woche. Bei der Aufnahme schwerkran-



Abb. 2. Brustkind, 5 Monate, seit 1 Woche Durchfälle, Toxikose. Nach Traubenzuckerinfusion. Verschlechterung. Trotz Serumbehandlung, exitus let. (Fall 4, Seite 458).

ker Eindruck, dabei Temp. nur  $37,4^{\circ}$ . Es besteht eine Toxikose mit Somnolenz u. vertiefter Atmung. Keine Exsikose. Puls schwach fühlbar, 140 i. d. Min. Die Stühle sind wässrig, unzählbar, manchmal Blutstreifen. In der Stuhlkultur Koli Baz. +. Zunächst nur diätetische Behandlung (Reisschleim, Tee), ferner Kardiazol. Der Zustand verschlechtert sich, am 5. Krankheitstag Temp. Anstieg auf  $39^{\circ}$ , die Toxikose hat sich verstärkt. 12 cem Antidys. Serum i. m. Am folgenden Tag noch keine wesentliche Änderung, daher nochmals 12 cem Serum. Am 7. Krankheitstag sinkt die Temp. auf  $38,2$ , Pat. ist völlig klar, Stühle vermindert, wässrig, nochmals 12 cem Serum i. m. Am 8. Krankheitstag Stühle etwas geformt, Buttermilch wird gut vertragen, Temp. auf  $37,8^{\circ}$  gesunken. Wird auf Wunsch gebessert entlassen, da zu Hause Brustnahrung möglich ist. Nach 6 Tagen geheilt in der Poliklinik vorgestellt.

Bei diesem Fall hielt der toxische Zustand trotz Serumbgaben zunächst noch an, doch konnte er bei Fortsetzung der Behandlung geheilt werden.

Fall 3.) Kemal Mehemet, 3 Monate, Brustkind, seit 4 Tagen Durchfall, kein Blut u. Schleim. Wird wegen schwerer Toxikose sofort in klinische Behandlung aufgenommen. Temp. am Aufnahmetag zwischen  $36,4^{\circ}$  u.  $36,8^{\circ}$ .(!) Trotz schwerster Toxikose



Abb. 3. 3 Jahre, keine Milch seit 2 Tagen Durchfälle. Stuhlkultur: Coli Baz. +. Toxikose. Nach 20 ccm Antidysenterieserum nicht mehr toxisch, keine Durchfälle mehr. Geheilt.

keine Exikose!. 100 ccm physiol. Traubenzuckerlösung subc., Kardiazol, Reisschleim. Am folgenden Tag keine Änderung. Stühle unzählbar. Temp.  $36,9^{\circ}$ . Nach 2 weiteren Tagen ohne wesentliche Änderung Temperaturanstieg auf  $37,5^{\circ}$ . 10 ccm Antidysenterie-Serum i. m., ausserdem 100 ccm physiolog. Traubenzuckerlösung subc. Am folgenden Tag etwas weniger toxisch, Temp. auf  $37,0-47,5$  gesunken. Nochmals 10 ccm Serum i. m. Am nächsten Tag wieder schwer toxisch unter Temperaturanstieg auf  $39^{\circ}$ , nochmal Dys. Serum i. m. Am folgenden Tag unter zunehmender Verschlechterung des Pulses u. einem Temperaturanstieg auf  $39,5^{\circ}$  exitus letalis. Stuhlkultur: Koli Baz. +

Die Sektion ergab eine katarrhalische Schwellung des Dünne- u. Dickdarm. Milz nicht vergrößert.

Bei diesem Fall war es auffallend, dass die Toxikose tagelang ohne Temperaturerhöhung verlief, nach anfänglicher Besserung trotz Serumbehandlung einen schweren Rückfall ergab, gleichzeitig hoher Temperaturanstieg.

Fall 4.) Nüzhet Hasan, 5 Monate, Brustkind. Am 19.6.36 wegen seit 1 Woche anhaltenden Durchfällen in die Poliklinik gebracht. Da schwer toxisch, Aufnahme in die Klinik. Geringe Exsikose, tiefe Atmung, Erbrechen, unzählbare Stühle, wässrig, kein Blut, Puls 160, Temp. 39,5°. Lungen o. B. Therapie: 10 ccm Antidysenterieserum i. m., 60 ccm Traubenzucker (physiol. Lösung) subc. Am Abend deutliche Besserung, nicht mehr benommen. Am folgenden Tag aber erneut schwere Toxikose. An Stelle der Traubenzuckerinfusion teigiges Ödem! Puls 170 (!) Temp. 40°. Nochmals 10 ccm Serum i. m. Am nächsten Tag weiter verschlechtert, tiefstes Koma, pulslos, Akrocyanose, Kind »liegt fortwährend im Stuhl«. Abends Exitus let. (siehe Abb. 2.)

*Sektionsbefund* entsprechend wie bei Fall 3. Stuhlkultur: Koli Baz. +.

Hier war von vornherein ein sehr schweres Krankheitsbild mit hohem Fieber, das nach kurzer Besserung im Anschluss an Serumgaben sich wieder verschlechterte u. unter Hyperpyrexie zum Tode führte.

*Die Sektionsbefunde.* (Dr. KAMILE SEVKI, Vorstand der path. Abteilung) waren auch bei den anderen in der Klinik an Durchfall verstorbenen Kindern ohne charakteristischen Befund. Bemerkenswert ist aber, dass in keinem Fall Ulcerationen am Dünn- bzw. Dickdarm beobachtet wurden. Die Milz war bei Berücksichtigung der grossen natürlichen Schwan-  
kung in diesem Alter ebenfalls nicht vergrössert. Befunde an anderen Organen (Pneumonien u. a.) fehlten.

## 6. Gruppenerkrankungen.

Da es sich nach den bisherigen Unterlagen bei den »Somerddurchfällen« wohl um eine Erkrankung infektiöser Art handeln dürfte, wurde den Gruppenerkrankungen eine besondere Beachtung geschenkt. Den nicht seltenen Angaben der



Angehörigen, nach denen im Haushalt u. in der Umgebung ebenfalls Durchfälle vorgekommen sein sollten, glaubten wir auf Grund häufig widersprechender Angaben nicht zu viel Bedeutung zumessen zu dürfen. Wir bestellten vielmehr nach Möglichkeit die angeblich Erkrankten in die poliklinische Sprechstunde. So konnten wir tatsächlich nur in 10 Fällen eine Gruppenerkrankung beobachten, davon 9 mal in der Familie. Wenn wir auf diese Weise auch nur ein Minimum der etwaigen Erkrankungsziffer feststellen konnten, so sind diese Beobachtungen aber umso beweiskräftiger. Im Übrigen glauben wir nicht, dass es sich um sehr ausgedehnte weitere Übertragungen handelte, da wir sonst auch davon Kenntniss erhalten hätten. Dazu kommt ferner, dass nach unseren sonstigen Erkundungen besonders gehäufte Durchfälle bei Erwachsenen während dieser Zeit in Ankara nicht beobachtet wurden.

Bemerkenswert ist Fall 1.), 15 Tage altes Kind, Kuhmilch, das an seinem 2. Lebenstag unter Durchfällen erkrankte u. in toxischem Zustand eingeliefert wurde. Widal 1:200+! Die Mutter ist seit 4 Wochen an schwerem Durchfall erkrankt, der sich später als Typhus abd. herausstellte. Es handelte sich also um einen »Neugeborenentyphus«, wie er schon mehrfach beschrieben wurde. (LANGER, REUSS u. a.).

Fall 2.) 3 Monate altes Kind, Kuhmilch, seit 1 Monat Durchfall, toxisch, moribund, Widal 1:400+, Mutter ebenfalls seit längerer Zeit an Durchfall erkrankt. Auch hier handelte es sich um einen Typhus abd. des frühen Kindesalters.

Fall 3.) 7 Monate altes Kind, Brustkind, seit 21 Tagen Durchfall. Im Serum Aggl. Para Typhus A 1:200+. Mutter seit derselben Zeit an Durchfällen erkrankt.

Fall 4.) 8 Monate altes Kind, Kuhmilch, seit 30 Tagen Durchfall. Stuhlkultur Para Typhus A Baz.+! dazu das Zwillingkind, Kuhmilch, ebenfalls 30 Tage krank, ebenso ein Bruder mit 2 1/2 Jahren, keine Milch, seit 25 Tagen krank.

Fall 5.) 8 Monate altes Brustkind, seit 3 Tagen Durchfall, im Stuhl Flexner Baz.+! Dazu ein Bruder, 22 Monate, Kuhmilch, ferner beide Eltern an Durchfall erkrankt.

Fall 6.) 4 Monate altes Brustkind, seit 4 Tagen Durchfall, das Zwillingsskind seit 1 Tage, der 2 jährige Bruder seit 20 Tagen erkrankt. Stuhlkultur: koli Baz. +, Agglutination neg.

Fall 7.) 18 Monate altes Kind, keine Milch, seit 20 Tagen Durchfall, der Zwillingssbruder seit 3 Tagen. Stuhlkultur Koli Baz. + Agglutination im Serum neg.

Fall 8.) 9 Monate altes Brustkind, seit 5 Tagen Durchfall, die 2 jährige Schwester seit 6 Tagen erkrankt. Kultur im Stuhl: Koli Baz. +. Serumaggl. neg.

Fall 9.) 1 1/2 Jahre altes Kind, Kuhmilch, seit 14 Tagen Durchfall. Widal 1:200+! Dazu 3 jähriger Bruder u. 5 jährige Schwester an Durchfällen erkrankt.

Bei diesen 9 Gruppen zeigen nicht weniger als 6 Gruppen das Bild eines sicheren Typhus abd., Para Typhus A u. Flexner Ruhr, so dass eigentlich nur 3 Gruppen in das besondere Bild der »Sommerdurchfälle« einzureihen sind. Zu diesen kommt nun noch die Gruppe 10.), die 6 Kinder aus einem Dorf umfasst u. die an 1 Tag gleichzeitig in die poliklinische Sprechstunde kamen. Es waren dies

ein Kind mit 1 Jahr, Brust, seit 1 Monat Durchfall,
» » » 1 » , » , » 1 » » ,
» » » 1 » , » , » 1 » » ,
» » » 1 1/2 » , » , » 1 » » ,
» » » 2 » , keine Milch, seit 6 Tagen » ,
u. » » » 2 1/2 » , » » , » 14 » » ,

Bei allen diesen 6 Kindern ergab die Stuhlkultur nur Koli Baz., die Serumagglutination verlief negativ.

Bei diesen Gruppenerkrankungen war demnach 4 mal die Mutter bzw. beide Eltern erkrankt, 3 mal der entsprechende Zwilling u. 5 mal andere Geschwister. Betrachtet man aber die grosse Anzahl der 700 Kinder, die an Durchfall erkrankt waren, so müssen die Gruppenerkrankungen als ein verhältnissmässig seltenes Vorkommen betrachtet werden, namentlich, wenn man die 6 Gruppen mit besonderen infektiösen Ursachen

davon im Abzug bringt. Da eine Übertragung durch Kontakt wohl kaum zu bezweifeln sein dürfte, muss man, wofür auch die Altersdisposition spricht, eine gewisse Immunität bei den älteren Kindern u. Erwachsenen annehmen.

## 7. Ergebnisse der Stuhluntersuchungen.

Die Untersuchungen wurden von Dr. ALI KORUR, Vorstand der bakteriologischen Abteilung des Musterkrankenhauses u. von Dozent Dr. SÜREYYA TAHSIN AYGÜN, Vorstand des Bakteriolog. Instituts der Landwirtschaftlichen Hochschule ausgeführt. Der Stuhl von 85 Patienten wurde mikroskopisch u. kulturell auf alle im Betracht kommenden Erreger, vor allem auf die Erreger der Typhusgruppe hin untersucht. In jedem Fall wurde der Stuhl mit einer Darmsonde, die bis in 19 cm Höhe eingeführt wurde, abgenommen, in eine sterile Petrischale gebracht u. umgehend für die Kultur vorbereitet. Infolge der örtlichen Bedingungen konnte dies bei den im Laboratorium der Klinik untersuchten Stühlen innerhalb 1 Stunde spätestens geschehen.

Nach den allgemeinen Erfahrungen war es von vornherein nicht wahrscheinlich, dass das Wachstum der spezifischen pathogenen Keime in den Stuhlkulturen sehr aussichtsreich war. Es wird immer wieder darauf aufmerksam gemacht, wie schwierig die Kultur z. B. von Typhusbazillen aus Säuglingsstühlen ist. Dementsprechend waren auch die Ergebnisse, obwohl alles versucht wurde, optimale Kulturbedingungen zu erzielen.

1.) 18 Monate (Fall 1.) S. 23.) am 3. Krankheitstag Shiga-Kruse Baz. +.

2.) 10 Jahre, Typh. Baz. im Stuhl, 20 Tage krank, Widul 1 : 400+. Roseolen, Leukopenie, Milzschwellung.

3.) 2 Jahre, am 7. Krankheitstag Para Typhus Baz. A. im Stuhl +.

4.) 8 Monate, 30 Tage krank, moribund, Para Typh. Baz. A. im Stuhl pos. (Fall 4.) der »Gruppenerkrankungen«.)

5.) 8 Monate, am 3. Krankheitstag Flexner Baz. im Stuhl + (Fall 5.) der »Gruppenerkrankungen«.)

Bei sämtlichen anderen 80 Patienten, deren Stuhl z. T. mehrfach untersucht wurde, fanden sich in der Kultur nur Koli Bazillen. Eine Differenzierung der Koligruppen konnten wir aus technischen Gründen nicht vornehmen, so dass die Frage des Vorkommens von »Dyspepsie-Koli« offen bleibt.

Bei einer Reihe von Kindern wurden Askarideneier im Stuhl festgestellt, unter diesen bei 5 besonders viel. Bei diesen letzteren brachte eine Santoninkur den gewünschten Erfolg. Bei 2 Kindern fanden sich Trichomonas, bei weiteren 2 Kindern Lambliosa.

#### 8. Ergebnisse der serologischen Untersuchungen.

Da wir von vornherein mit geringen Erwartungen an die bakteriologischen Untersuchungen herangingen, haben wir in grösserem Umfang die Patienten-Serum-Agglutination zur Klärung der Ursache der »Sommerdurchfälle« herausgezogen. Auch diese Untersuchungen wurden von Dr. ALI KORUR u. Dozent Dr. SUREYYA TAHSIA AYGÜN ausgeführt, wobei z. T. dieselben Seren in beiden Laboratorien gleichzeitig untersucht wurden u. stets denselben Befund ergaben.

Die Untersuchungen erstreckten sich auf 148 Kinder, von denen 142 unter den ersten 500 Patienten, die übrigen 6 unter den letzten 200 Patienten waren. Bei 65 Kindern wurde die Widalsche Reaktion auf Typh. abd., Para Typh. A u. Para Typh. B angestellt, bei 34 Kindern ausserdem noch auf Dys, u. bei 39 Kindern auch noch auf Schottmüller, Gärtner u. Breslau.

Die 27 Patienten mit positiver Widalscher Reaktion zeigen folgende Beziehungen zwischen Ernährungsregime, Alter u. Krankheitsdauer:

Aus der Tabelle geht hervor, dass unter den 148 Kindern 7 im Alter von 8 Monaten u. 2 Jahren die Widalsche Reaktion 1 : 100+ zeigten 10 Kinder zwischen 15 Tagen u. 7 Jahren Widal 1 : 200 +, 6 Kinder zwischen 3 Monaten u. 10 Jahren

Tabelle 10.

N.	Alter	Brust	Kuhmilch	Keine Milch	Krankheitsdauer	Widal
1.	8 Mon.	+	—	—	2 Monate	1 : 100 +
2.	8 »	+	—	—	14 Tage	1 : 100 +
3.	12 »	—	+	—	1 Monat	1 : 100 +
4.	12 »	+	—	—	14 Tage	1 : 100 +
5.	13 »	+	—	—	21 »	1 : 100 +
6.	24 »	—	+	—	1 Monat	1 : 100 +
7.	24 »	—	—	+	18 Tage	1 : 100 +
8.	15 Tage	—	+	—	14 »	1 : 100 + Mutter Ty.
9.	4 Monat	+	—	—	1 Monat	1 : 200 + Leukopenie
10.	9 Mon.	—	+	—	1 »	1 : 200 + Leukopenie
11.	11 »	—	—	+	1 »	1 : 200 +
12.	15 »	+	—	—	1 »	1 : 200 +
13.	18 »	—	+	—	1 »	1 : 200 + Leukopenie
14.	18 »	—	—	+	1 »	1 : 200 +
15.	2 Jahr	—	+	—	1 »	1 : 200 +
16.	2 1/2 J.	—	—	+	14 Tage	1 : 200 + Leukopenie
17.	7 Jahr	—	—	+	1 Monat	1 : 200 + Leukopenie Roseolen, Milztumor
18.	3 Monate	—	+	—	1 »	1 : 400 + Toxikose Mutter Ty.
19.	9 Mon.	—	+	—	1 »	1 : 400 +
20.	18 »	—	+	—	1 »	1 : 400 + Leukopenie Diazo + Milztumor
21.	2 1/2 J.	—	—	+	3 Wochen	1 : 400 + Leukopenie
22.	9 Jahre	—	—	+	5 »	1 : 400 + Leukopenie Roseolen, Milztumor
23.	10 Jahr	—	+	—	3 »	1 : 400 + Leukopenie Milztumor, Roseolen Typhus Ag +
24.	4 Mon.	+	—	—	10 Tage	1 : 200 + Para Ty. B. Toxisch!
25.	15 »	—	+	—	2 Monat	1 : 200 + Para Ty. B.
26.	18 »	—	+	—	15 Tage	1 : 200 + Typh. abd. u. 1 : 100 + Para Ty. A.
27.	7 Jahre	—	—	+	1 Monat	1 : 100 + Typh. abd. u. 1 : 100 + Para Ty. A.

Widal 1:400+, 2 weitere Kinder gleichzeitig Widal 1:200 Ty. a. + u. 1:100 Para Ty. A. + (4 Monat) u. Ty. a. 1:100 + sowie Para Ty. A. 1:100 + (15 Monate alt.). Ausserdem zeigten 2 Patienten eine Serumreaktion von 1:200 + Para Ty. B.

Unter 61 Kindern des 1. Lebensjahres befanden sich 11 mit einer positiven Widalschen Reaktion, unter 64 des 2. Jahres 9 u. unter 21 Patienten zwischen 2 1/2 Jahren u. 15 Jahren 5 Kinder mit einer pos. Widalschen Reaktion.

Wie gehen von der in der Kinderheilkunde üblichen Voraussetzung aus, nach der eine Agglutination 1:100 + für eine typhöse Erkrankung spricht (FEER). LANGER steht sogar auf dem Standpunkt, dass als untere Grenze schon eine Verdünnung von 1:50 gilt.

Um dem Einwand vorwegzunehmen, dass auch gesunde Säuglinge u. Kinder in Ankara eine positive Widalsche Reaktion zeigen, sei betont, dass die Mehrzahl der von uns untersuchten Kinder eine negative Agglutination hatten. Wir fanden die Widalsche Reaktion negativ bei

121 Kindern gegen Typh. abd., Para Ty. A. u. Para Ty. B.  
56 » ausserdem (!) gegen Dysenterie  
39 » » » Schottmüller, Gärtner u.  
Breslau.

Zum Vergleich diene auch noch Tabelle 11., aus der die Altersverteilung der Widalpositiven u. negativen Kinder hervorgeht.

Tabelle 11.

Alter	1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	15	16	17	18	Mon.
Widal +	1	—	—	1	2	—	—	—	2	2	—	1	2	1	2	—	—	3	
Widal —	—	1	2	2	1	3	4	4	7	2	3	2	19	—	2	1	1	31	
Zusammen	1	1	2	3	3	3	4	4	9	4	3	3	21	1	4	1	1	34	

Alter	2	2 1/2	3	4	5	6	7	8	9	10	15	Jahre
Widal + :	3	2	—	—	—	—	1	—	1	1	—	
Widal — :	20	1	3	6	2	1	1	1	—	—	1	
Zusammen :	23	3	3	6	2	1	2	1	1	1	1	

Endlich ist zu erwähnen, dass in der Beurteilung der Widal'schen Reaktion insofern noch ein Irrtum entstehen könnte, dass die Kinder vorher einer Schutzimpfung unterzogen waren. Diese Impfung, die in grosszügiger Weise hier durchgeführt wird, findet aber im allgemeinen erst im Schulalter statt, trifft also von vornherein für die überwiegende Anzahl unserer Patienten nicht zu. Aber auch die älteren Kinder, die ausserdem die sonstigen Erscheinungen eines Typhus hatten, waren nach den anamnestischen Angaben nicht geimpft.

Ergänzend sei noch auf Tabelle 12. verwiesen, in der die Patienten mit negativer u. positiver Widal Reaktion im Zusammenhang mit der Krankheitsdauer zusammengefasst sind.

Tabelle 12.

Tag d. Erkr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Ges. Fälle	1	1	2	2	1	—	9	1	—	7	—	2	—	10	22	—	—	2	—
Widal —:	1	1	2	2	1	—	9	1	—	6	—	2	—	5	20	—	—	1	—
Widal +:	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—	5	2	—	—	1	—

Tag d. Erkr.	20	21	22	23	24	Monat 1	1 <sup>1</sup> / <sub>2</sub>	2	3	
Ges. Fälle:	6	8	—	—	1		47	3	18	3
Widal —:	5	7	—	—	1		34	2	17	3
Widal +:	1	1	—	—	—		13	1	1	—

Die positive Widalreaktion trat daher, entsprechend den allgemeinen Erfahrungen nur ausnahmsweise vor Ende der 2. Woche auf. Die häufigsten positiven Ergebnisse fanden wir bei den 1 Monat kranken Kindern, die auch an der Spitze unserer Untersuchungen standen. Unter 47 Kindern dieser Gruppe fanden wir 13 mal eine positive Reaktion, also ein Verhältniss von 1:3,6!

Zusammenfassend fanden wir bei den 148 auf Serumagglutination hin untersuchten Kindern 25 mal = in 16,89 % eine Widal'sche pos. Reaktion gegen Ty. abd., wozu noch 2 Kinder mit einer pos. Widal Reaktion gegen Para Ty. B. kommen. Wir werden nicht fehlgehen, diese Erkrankungen

als Typhus zu betrachten, was für die Beurteilung der Ursache der »Sommerdurchfälle« von einer gewissen Bedeutung sein wird.

### 9. Therapie.

Ausgehend von der günstigen Wirkung des Antidysenterieserum des Zentrallhygiene-Instituts Ankara bei dem S. 24 beschriebenen Fall 1.) (Shiga-Kruse Ruhr), haben wir von Anfang an unsere Patienten mit diesem Ruhrserum behandelt. Dazu kam, dass wir zunächst der Ansicht waren, dass es sich um ein polyvalentes Ruhrserum handelt, was sich aber nachträglich als Irrtum herausstellte.

Diätetisch haben wir die Kinder am 1. Tag von der Brust abgesetzt u. Reisschleim u. ungesüssten, dünnen Tee verordnet. Im weiteren Verlauf schalteten wir langsam die Ernährung an der Brust wieder ein. War dies nicht möglich, geben wir Buttermilch (pulv. Milch) in steigenden Mengen. Wir mussten uns aber öfters überzeugen, dass diese diätetischen Vorschriften nicht eingehalten wurden, was für die Beurteilung der übrigen therapeutischen Massnahmen von Bedeutung ist.

Medikamentös gaben wir als einziges Mittel Kardiazol, 4 stdl 0,1 innerlich verordnet. Im Stadium der Reparation u. nach Absetzen der Serumbehandlung haben wir bei einer Reihe von Kindern auch Acid. lacticum bzw. Lakteol oder Eldoform empfohlen.

Die Mehrzahl unserer Patienten war schon längere Zeit diätetisch u. medikamentös ohne Erfolg behandelt, wobei ausser den erwähnten Mitteln auch Spirocid öfters verabreicht wurde. Auf Grund früherer Beobachtungen können wir bestätigen, dass diese Präparate im Einzelfällen wirksam sind, während sie bei den Durchfällen dieser Epidemie bei den schwereren Fällen keinerlei Wirkung zeigten.

Die verabreichten Serummengen betragen bei den Kindern der ersten Monate, je nach Schwere des Falls, 5—10 ccm, bei den übrigen 10 ccm. Bei den schweren u. toxischen Fällen gaben wir als Anfangsdosis 20 ccm, bei weiteren Injektionen 10 ccm. Das Serum wurde stets intramuskulär, je nach der



Menge z. T. auch subcutan verabreicht. Wie nicht anders zu erwarten war, sahen wir bei einer Anzahl von Patienten die Erscheinungen der Serumkrankheit. Irgendwelche Zwischenfälle haben wir nicht beobachtet.

Die Serumwirkung war vielfach schlagartig. Kinder, die seit Tagen 10—15 durchfällige Stühle hatten, zeigten nachher noch 1—2 breiige, nicht selten leicht geformte Stühle oder am folgenden Tag überhaupt keinen Stuhl u. erst am nächsten Tag einen oder wenige breiig-geformte Stühle. Für die entgiftende Wirkung des Serums spricht vor allem das Sinken der Temperaturen, die vielfach schon nach einer Injektion von hohen Werten auf normale sanken.

In ganz vereinzelt, schweren Fällen hörten die Durchfälle nach der Injektion auf, das Fieber blieb aber zunächst unverändert, um aber nach einer weiteren Injektion ebenfalls zu sinken.

Auch Fälle, die schon monatelang an Durchfällen erkrankt waren, zeigten dieselbe günstige Wirkung des Serums, ebenso, was besonders hervorgehoben werden muss, auch ein Teil der Typhuskranken. Hier sei an die bekannten, gelegentlich bei Typhus abd. zu beobachtende günstige Wirkung der Serumbehandlung erinnert, wobei, . . um dies vorwegzunehmen, von vielen Seiten eine unspezifische Wirkung des Serums angenommen wird.

Dass ein gewisser Prozentsatz der Erkrankten, wie dies bei jeder Therapie zu erwarten ist, auf die Serumbehandlung nicht ansprach, soll nicht unerwähnt bleiben.

Wenn wir uns für die Beurteilung des therapeutischen Erfolgs ausschliesslich auf unsere poliklinischen Beobachtungen stützen, so geschieht dies, um die besonderen Pflegebedingungen der Klinik auszuschliessen. In die klinische Behandlung, die durch die räumlichen Verhältnisse u. den Bettenmangel nur eine beschränkte Möglichkeit gab, werden nur sehr schwer Kranke, vor allem Toxikosen aufgenommen. Aber auch dies geschah nur selten, da die Angehörigen sich oft nicht entschliessen konnten, die Kinder in klinische Behandlung zu geben, während sie auch bei grösseren Entfernungen fast stets

bereit waren, die Kinder täglich in die poliklinische Sprechstunde zu bringen. Die klinisch behandelten Patienten scheiden, um eine einheitliche Beurteilung der Therapie zu ermöglichen, in unserer Zusammenstellung aus.

Die Beurteilung des therapeutischen Nutzens einer poliklinischen Behandlung ist stets dadurch erschwert, dass ein Teil der Patienten nicht bis zur Heilung kontrollierbar ist. Diese Ausfälle entstehen dadurch, dass die Patienten z. T. in die Behandlung anderer Ärzte übergehen, was allerdings infolge der Kostenfrage bei der ärmeren Bevölkerung keine grosse Rolle spielt. Eine unentgeltliche Behandlung ist höchstens noch in geringem Umfang bei den Säuglingsberatungsstellen möglich, die sich aber im allgemeinen auf die Versorgung gesunder Kinder beschränken. Eine Kontrolle der in poliklinischen Behandlung stehenden Kinder, die an der Krankheit zu Hause gestorben sind, besteht hier insofern, da die zuletzt behandelnde Stelle den Totenschein ausstellen muss. Die Mehrzahl der sich einer Kontrolle entziehenden Kinder setzt sich zusammen aus solchen, die bei Besserung oder Heilung nicht wieder vorgeführt werden, was bei Berücksichtigung der z. T. grossen räumlichen Entfernungen u. der vielfach schwierigen Transportverhältnisse verständlich ist.

Die Bewertung dieser Fälle muss sich natürlich je nach der Schwere der Erkrankung sehr verschieden für die Beurteilung der Therapie auswirken. Wir haben daher auch diese Fälle bei der tabellarischen Zusammenstellung unserer Ergebnisse besonders berücksichtigt. Die Tabelle 13. gibt eine Zusammenstellung der Wirkung der Serumtherapie (Antidysenterie S.) bei 315 Patienten, wobei eine Einteilung nach dem Grad der Erkrankung (leichte, mittelschwere, schwere, Toxische Fälle), nach dem Erfolg (Heilung, Besserung, erfolglose Behandlung) u. nach der Zahl der unkontrollierten Fälle getroffen wurde.

Nach Abzug der 67 nicht kontrollierbaren Fälle verbleiben noch 248 Fälle für die Beurteilung der Therapie mit Antidysenterieserum. Nimmt man die erfolglos behandelten Fälle mit den Todesfällen zusammen, so beträgt ihr Prozentsatz nur

Tabelle 13.

	leichte			mittelschwere			schwere			toxische			Fälle
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	Injektionen
Nach													
Geheilt	59	—	—	54	24	1	13	10	8	5	15	2	
Gebessert	7	—	—	7	—	—	3	1	—	—	—	—	
Kein Erfolg	2	—	—	4	5	—	4	4	3	9	6	2	
davon nachweis-													
bar gestorben	—	—	—	—	—	—	2	—	2	5	2	1	
Zusammen	68			95			46			39			
Ohne Kontrolle	39			14			6			8			

15,7 %, was in Anbetracht der Schwere des Krankheitsbildes als sehr günstig betrachtet werden muss. Bei den nicht kontrollierbaren Fällen ist es nun so, dass sie in der Mehrzahl sich aus leichten u. etwas weniger häufig aus mittelschweren zusammensetzen. Es wird dadurch die Bewertung nicht wesentlich beeinträchtigt. Dem entspricht auch, dass von den 46 schweren Fällen  $\frac{2}{3}$  geheilt wurden, wozu nur 6 nicht kontrollierbare Fällen kommen. Entsprechend sahen wir auch bei 39 Toxikosen in über der Hälfte der Fälle eine Heilung, nur 8 Fälle entzogen sich der Kontrolle.

Gerade bei den schwersten Fällen u. besonders den Toxikosen ist die günstige Wirkung der Serumtherapie ersichtlich, da bei diesen weder die diätetische noch medikamentöse Behandlung nach meinen bisherigen Beobachtungen, ebenso nach den jahrelangen Erfahrungen meines Oberarztes Dr. HALDUN TEKINER irgendwelchen Erfolg verspricht.

Obwohl nach der Art des von uns benutzten Ruhrserums eine spezifische Wirkung nicht in Betracht kommt, wollten wir die unspezifische Wirkung genauer verfolgen u. benutzten daher bei weiteren 146 Fällen entsprechende Mengen von Leerserum. Unsere Beobachtungen sind in Tab. 14 zusammengestellt.

Unter den 146 mit Leerserum behandelten Fällen zeigten nach Abzug von 41 Patienten, die sich der Kontrolle entzogen, 15=14,3 % keinen Erfolg (einschl. der Todesfälle). Bei den Fällen ohne Kontrolle überwiegen auch hier die leichten

Tabelle 14.

	leichte			mittelschwere			schwere			toxische			Fälle
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	Injektionen
Nach													
Geheilt	33	1	—	20	4	1	6	9	1	2	1	—	
Gebessert	2	—	—	5	3	—	2	—	—	—	—	—	
Kein Erfolg	2	—	—	1	3	—	1	4	2	2	—	—	
davon nachweis- bar gestorben	—	—	—	—	—	—	—	—	—	2	—	—	
Zusammen	38			37			25			5			
Ohne Kontrolle	34			6			1			—			

(34 Kinder), so dass dieselben Voraussetzungen gelten wie bei Tab. 13. Obwohl die Zahl der schweren u. toxischen Fälle, namentlich die letzteren, kleiner ist als bei den zu vergleichenden Patienten mit Antidysenterieserum, so geht ohne Zweifel aus der Tab. 14. hervor, dass die therapeutische Wirkung des Leerserums weitgehend derjenigen des Dysenterieserums entspricht. Dies beweist die unspezifische Wirkung des Serums.

Für den praktischen Gebrauch würde ich trotzdem vorschlagen, gegebenenfalls ein polyvalentes Antidysenterieserum zu gebrauchen, da damit eine besondere Wirkung bei den im Rahmen der »Sommerdurchfälle« in wechselnden Mengen vorkommenden »echten« Ruhrfällen zu erwarten ist, die unspezifische Wirkung aber auch so gewährt ist.

Endlich wurden noch 13 mittelschwere Fälle je einmal mit Antidysenterieserum u. mit Leerserum behandelt. Dabei sahen wir 9 mal Heilung, 2 mal Besserung u. 2 mal keinen Erfolg. Dazu kommen noch 3 Fälle, die mit Diphtherieserum erfolgreich behandelt wurden.

Im Ganzen wurden demnach 477 Kinder mit Serum (Antidysenterieserum, Leer- u. Diphtherieserum) behandelt, von denen 108 nicht kontrolliert werden konnten. Die Serumwirkung bei den übrigen 369 Patienten darf als sehr günstig betrachtet werden, da nur bei 54 Patienten ein Erfolg ausblieb (= 14,6%). In dieser Zahl sind auch die Todesfälle mit eingegriffen.

### 10. Zusammenfassung.

Die »Sommerdurchfälle« der Kinder in Ankara wurden bei 700 Patienten in der Poliklinik der Kinderklinik des Staatlichen Musterkrankenhauses auf ihre Häufigkeit, den Verlauf der Erkrankung, ihre Beziehungen zum Ernährungsregime u. der Altersdisposition, ferner zu den klimatischen Faktoren, hauptsächlich zu der Hitze untersucht. Wir kamen dabei zu folgenden Ergebnissen:

Die Ernährungsbedingungen der Kinder des ersten Lebensjahres, auch bei der ärmeren Schicht, sind sehr günstig, da der Stillwille u. das Stillvermögen der hiesigen Bevölkerung vorzüglich sind. Unter 180 Kindern waren am Ende des 1. Lebensjahres noch 74,4 % an der Brust. Unter 643 Kindern des 2. Jahres wurden sogar noch 32,7 % gestillt. Die Ernährungsbedingungen für die älteren Kinder sowie überhaupt nach Absetzen von der Brust sind weniger günstig, da eine Versorgung mit preiswerter u. einwandfreier Kuhmilch erschwert ist. So wurden unter 643 Zweijährigen 48,2 % u. unter 267 Kindern des 3. Jahres bereits 63 % ohne Milch ernährt. Der körperliche Zustand dieser Kinder war im Durchschnitt weniger gut als bei den Säuglingen, zumal auch andere einwandfreie Nahrungsmittel nicht immer in genügender Menge zur Verfügung standen. Anhangsweise sei erwähnt, dass im Gegensatz zu den westeuropäischen Kindern derselben sozialen Schicht Rachitis (u. Tetanie) nur selten vorkommen. Unter 8,697 Patienten unserer Poliklinik (1935) sahen wir nur bei 1,8 % Rachitis.

Das Klima von Ankara ist ein Steppenklima. CHRISTIANSEN-WENIGER bezeichnet es mit der KÖPPENSchen Formel als *B Saskv* (BS = Steppenklima) (a = wärmster Monat über 22° im Durchschnitt, s = trockenste Zeit im Sommer, k = Winterkalt, v = Klimafaktoren veränderlich). Der Mai, in dem die »Sommerdurchfälle« begannen, war 1936 verhältnismässig kühl, die Temperatur im Schatten war im Monatsdurchschnitt im Minimum 8,5° C., im Maximum 20,6° C. Der heisseste Monat war der August mit einem Minimum von 16,6° C. u.

einem Maximum von  $31,7^{\circ}$  C. Das absolute Maximum der Sonnenscheintemperaturen war im Mai  $58,5^{\circ}$  C., im August  $66,1^{\circ}$  C. Dementsprechend sank die relative Luftfeuchtigkeit im August im Durchschnitt bis auf 37,7 %, wobei sie Mittagswerte bis nur 22 % zeigte.

Die Epidemie der »Sommerdurchfälle« setzt schon während der kühlen Jahreszeit (Mai) ein, sie klingt auf dem Höhepunkt der Hitzewelle (anfangs August) wieder ab u. verschwindet noch während der heissen Zeit vollständig. Es handelt sich also nicht um eine »Hitzeschädigung« im Sinne einer Störung der physikalischen Wärmeregulierung.

Die Altersschichtung der Kinder in Ankara wurde überprüft u. die Pflege- u. Lebensbedingungen ausführlich dargestellt. Dabei wurde die Frage des ehelichen u. unehelichen Kindes, die Wohnungsverhältnisse u. vor allem die oben schon erwähnten Ernährungsbedingungen berücksichtigt.

Die an »Sommerdurchfällen« erkrankten Kinder wurden auf die Altersdisposition u. auf etwaige Beziehungen zum Ernährungsregime überprüft. Der Höhepunkt der Erkrankungsziffer liegt zwischen dem 9. u. 18. Lebensmonat, am nächsten dem Ende des 1. Jahres, also später als bei den »Sommerdurchfällen« der Säuglinge in Westeuropa. Die erkrankten Kinder entsprachen in ihrem prozentuellen Anteil in engen Grenzen dem Anteil der Gesunden am Ernährungsregime. Die Brustkinder waren daher am stärksten dabei vertreten. Die »Sommerdurchfälle« hängen also nicht direkt vom Ernährungsregime ab, wie dies bei den mit Kuhmilch ernährten Kindern der meisten westeuropäischen Ländern der Fall ist. Bei den hiesigen Durchfallserkrankungen spielen also reine Ernährungsschäden nur eine untergeordnete Rolle.

Das klinische Bild der »Sommerdurchfälle« wurde ausführlich beschrieben u. dabei, besonders bei den Toxikosen, die Seltenheit der Exsikose bzw. sogar eine gewisse Ödembereitschaft als Ausdruck einer toxischen Schädigung des Wasserhaushaltes betont. Die Verschiedenheit des Verlaufs der leichten, mittelschweren, schweren u. toxischen Fälle wurde dargestellt, vor allem auch mit Rücksicht auf die Beurteilung der

therapeutischen Massnahmen. Weitere Berücksichtigung fand das Auftreten von Gruppenerkrankungen.

Das Ergebniss der bakteriologischen Stuhluntersuchungen bei 85 Kindern war wenig aufschlussreich. Nur in vereinzelten Fällen gelang es, Erreger der Typhus bzw. Ruhrgruppe nachzuweisen. Bei einigen weiteren Fällen konnten wir Askariden, Trichomonas u. Lamblia als Ursache für die z. T. schon lange bestehenden Durchfälle feststellen.

Erfolgreicher waren die serologischen Untersuchungen. Bei 148 Kindern wurde die Widalsche Reaktion auf Ty, Para ty A. u. B., ausserdem auf Dysenterie, Schottmüller, Gärtner u. Breslau durchgeführt. In 16,89% der untersuchten Fälle war Widal 1:100 bis 1:400+, so dass diese Fälle aus dem Rahmen der »Sommerdurchfälle« herauszunehmen sind u. als Typhus abd. betrachtet werden müssen. Bei 2 Kindern war die Agglutination 1:200+ auf Para Ty A. Auf einen Fall von »Neugeborentyphus« ist besonders hingewiesen worden.

Die Stuhluntersuchungen u. Agglutinationsproben ergaben, dass die Mehrzahl der an »Sommerdurchfällen« Erkrankten nicht in die Gruppe der Typhus- u. Ruhrerkrankungen einzureihen ist. Es besteht vielmehr die Möglichkeit, dass die im übrigen sehr gleichförmig u. nach Art einer Epidemie verlaufende Krankheit durch einen zunächst noch nicht isolierbaren Erreger ausgelöst wurde, möglicherweise auch durch einen »Dyspepsiekoli«.

Therapeutisch hat sich die Behandlung mit Antidysenterieserum (Staatl Zentral Hygiene Institut Ankara) bewährt. Kontrollversuche mit Leerserum ergaben, dass es sich dabei weitgehend um eine unspezifische Wirkung handelt. Bei 477 auf diese Weise behandelten Kindern, die je nach dem Grad der Erkrankung in Gruppen zusammengefasst u. wobei die toxischen Fälle besonders berücksichtigt wurden, fand sich nach Abzug von 108 unkontrollierten, meist Kranken leichteren Grades, dass, einschl. der Todesfälle, nur in 14,6% der Erfolg ausblieb. Wir halten daher die Serumtherapie, namentlich der schweren u. toxischen Fälle für sehr aussichtsreich. Nötigenfalls muss

sie durch Herzmittel u. Diät (Nahrungseinschränkung in der üblichen Weise) unterstützt werden.

Schwieriger wird die Frage der Prophylaxe zu lösen sein. Da wir auf Grund unserer Beobachtungen einen ursächlichen Zusammenhang mit einer Infektion des Magen-Darmkanals annehmen, vor dem auch die Ernährung an der Brust nicht schützt, so muss zunächst gefordert werden, die allgemeinen hygienischen Bedingungen in der Pflege u. in der Umwelt der Kinder zu verbessern. Da die Serumbehandlung nur eine Therapie, aber keine Prophylaxe darstellt, müssen noch andere Wege gefunden werden, wobei wir im Augenblick an eine Schutzbehandlung mit Bakteriophagen denken. Es wird weiteren Arbeiten vorbehalten bleiben, eine Lösung dieser Fragen zu finden.

#### Literatur.

CHRISTIANSEN-WENIGER, Grundlagen des türkischen Ackerbaus. Verlag der Werkgemeinschaft, Leipzig C. I. 1934. — ENGEL u. BEHRENDT im Handbuch der sozialen Hygiene von GOTSTEIN-SCHLOSSMANN-TELEKY. Verlag J. Springer. Berlin 1927. — FEER, Diagnostik der Kinderkrankheiten. 4. Aufl. Verlag Springer, Berlin 1931. — GROSSER, Kll. Wo. 2. 1922. — LANGER, im Handbuch von Pfandler-Schlossman. 4. Aufl. Bd. 4. Verlag Vogel, Leipzig 1931. — NEUMANN zit. nach ENGEL-BEHREND s. dort). — SCHLOSSMANN-PANKOW u. ERNA SCHLOSSMANN, Kll. Wo. 3. 1923.



AUS DER PÄDIATRISCHEN ABTEILUNG (CHEF: PROF. DR. I. THORLING)  
UND DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG (CHEF: PROF. DR. G. NYSTRÖM)  
DES KGL. UNIVERSITÄTSKRANKENHAUSES IN UPSALA.

## **Klinische Manifestationen bei intramesenterialem Dünndarmdivertikel**

von

**ASSAR NORMARK.**

Von dem antimesenterialen Rande des Dünndarms ausgehende — Meckelsche — Divertikel sind eine nicht seltene pathologisch-anatomische Erscheinung. Sie kommen nach Angabe verschiedener Autoren in 1—4 % aller Obduktionen vor (GREENWALD & STEINER). Ihre Entstehung aus dem fötalen Ductus omphalo-mesentericus ist seit langem klargestellt. Dagegen sind die intramesenterialen Dünndarmdivertikel sehr selten. Bei einer Durchsicht der Literatur vom pathologisch-anatomischen Gesichtspunkt fand MELLGREN (1937) nicht mehr als 16 früher veröffentlichte Fälle. Ihre Pathogenese ist noch immer sehr umstritten, doch soll diese Frage hier nicht erörtert werden. Während die klinischen Manifestationen der Meckelschen Divertikel namentlich in den letzten Jahren in mehreren zusammenfassenden Darstellungen behandelt worden sind (GREENWALD & STEINER, MARTIN DU PAN & PERROT u. a.), ist bisher noch keine Übersicht speziell über die Klinik der intramesenterialen Dünndarmdivertikel erschienen. In Verbindung mit der Mitteilung eines eigenen Falles will ich deshalb hier die klinischen Beobachtungen bei bisher veröffentlichten Fällen von intramesenterialem Dünndarmdivertikel zusammenstellen.

### **Bisher beschriebene Fälle.**

ROTH fand 1878 bei einem debilen, unmittelbar nach der Geburt gestorbenen Knaben ein 10 cm langes intramesenteriales

Dünndarmdivertikel, ausserdem vor dem 3.—10. Thorakalwirbel an der rechten Lungenwurzel eine nahezu hühnereigrosse Zyste mit Wand von Darmstruktur. Keine klinischen Symptome.

Für einen von FITZ 1884 beschriebenen Fall liegen nur unsichere klinische Mitteilungen vor, wonach es sich um ein 8—10 Monate altes Kind gehandelt hat, das nach einigen Tagen unter Zeichen von Ileus gestorben ist.

FRÖHLICH hat 1891 ein 60 cm langes intramesenteriales Dünndarmdivertikel beschrieben, das bei Obduktion eines 34-jährigen geisteskranken Patienten gefunden worden war, der an Pneumonie gestorben war. Abgesehen von Obstipation keine Symptome, die eventuell auf dem Divertikel beruht haben könnten.

ABT & STRAUSS (1926): Ein 11 Monate alter Knabe hatte seit zwei Monaten schwarze Stühle und wurde immer blasser, sonst keine Symptome. Bei Untersuchung konnte die Ursache der Melaena nicht festgestellt werden. Man machte Laparotomie und stiess dabei auf ein 46 cm langes intramesenteriales Ileumdivertikel. Da der Zustand des Patienten zu schlecht erschien, um das Divertikel zusammen mit dem entsprechenden Teil des Ileum zu reseziieren, verfuhr man folgendermassen: Das Divertikel wurde an seiner Mündung reseziert und die Öffnung im Ileum geschlossen. Die eigenen Gefässe des Divertikels wurden abgebunden und abgeschnitten. Längs dem Verlauf des Divertikels wurden Inzisionen in Abständen von 8—10 cm gemacht, longitudinal im Verhältnis zu den Fibern des Mesenteriums, aber transversal zum Darm. Durch diese Öffnungen konnte das Divertikel freigemacht werden, worauf die Inzisionen mit Katgut geschlossen wurden. — Das Divertikel hatte denselben mikroskopischen Bau wie der Darm. Ulzerationen der Schleimhaut wurden nicht angetroffen, aber die Verfasser vermuten, dass die Blutungen doch von Ulcera im Divertikel gestammt hätten, die dem Untersucher entgangen seien. Pat. genas.

MOLL (1926): Ein Kind, das schon zwei Tage nach der Geburt Melaena gehabt hatte, bekam im Alter von 2 Monaten bei zwei Gelegenheiten wieder Blutung aus dem Darm ohne nachweisbare Ursache. Mit 5 Monaten abermals schwere Melaena. Die Diagnose wurde diesmal auf intestinalen Polyp gestellt und Laparotomie vorgenommen, wobei man im Bauch freie Flüssigkeit und vergrösserte mesenteriale Drüsen antraf. Die Veränderungen wurden als tuberkulös aufgefasst und der Bauch ohne weitere Massnahmen geschlossen, worauf Pat. nach einigen Tagen starb. — Bei Sektion ein 84 cm langes intramesenteriales Ileumdivertikel mit heterotopem Ventrikelepitel und zwei chronischen Ulzerationen in der Schleimhaut. In der linken Pleurahöhle eine hühnereigrosse Retentionszyste.

TISDALL (1928): Ein bisher gesunder Knabe bekam im Alter von 5  $\frac{1}{2}$  Monaten plötzlich Melaena: fünf Stühle, die grossenteils aus dunkelrotem Blut bestanden. Nach einem Monat abermals ein paar blutige Stühle, ohne dass bei Untersuchung eine Ursache festgestellt werden konnte. Allmählich zunehmende Obstipation und Appetitlosigkeit. Mit 11 Monaten wurde Pat. zum erstenmal von TISDALL beobachtet. Er war damals stark abgemagert und hatte nur ein Gewicht von 4,6 kg. Im Bauch wurde im oberen rechten Quadranten eine deutliche Resistenz palpiert. Peristaltische Wogen waren namentlich über dem Tumor zu bemerken, aber auch über dem Bauch im übrigen. Drei Tage später waren sowohl Resistenz als Peristaltik verschwunden. Bei geeigneter Kost begann Pat. zuzunehmen und hatte normalen Stuhl. Nach 3 Wochen wieder Verschlechterung mit Obstipation, Gewichtsabnahme und gleichem Bauchbefund wie früher. Der Zustand hatte wieder begonnen, sich zu bessern, als Pat. im Alter von 13 Monaten eine Luftwegsinfektion bekam und starb. — Die Sektion ergab ein  $\frac{1}{2}$  m langes intramesenteriales Dünndarmdivertikel, endigend mit einer 10 cm langen zystischen Anschwellung, die fast vollständig von dem übrigen, darmartigen Teil des Divertikels abgesperrt war. Ulcus wurde nicht angetroffen. In der Schleimhaut fand man ventrikelartiges Epithel.

TISDALL erwähnt in seinem Aufsatz noch zwei weitere Fälle von intramesenterialem Dünndarmdivertikel, ohne klinische Angaben zu machen.

EDWARDS' Patient (1929) hatte seit seinen ersten Lebenstagen oft Anfälle gehabt, bei denen er wie unter starken Schmerzen schrie. Im Alter von 4 Monaten trat nach einem heftigen Schreianfall eine kräftige Blutung aus dem Darm ein. Hierauf während mehrerer Jahre häufige Anfälle von Melaena und Diarrhöe. Zwischen dem 6.—9. Jahre war er frei von seinen Beschwerden; dann aber stellten sich wieder Anfälle von plötzlichen, starken Bauchschmerzen mit Erbrechen, bisweilen ausserdem Melaena und Diarrhöe ein. Mit 14 Jahren hatte Pat. fast ständig Schmerzen, die in der Regel  $\frac{3}{4}$  Stunden nach den Mahlzeiten auftraten. Er musste strenge Diät halten, hauptsächlich Milchkost. Mit 16 Jahren wurde er nach einem schwereren Anfall als jemals ins Krankenhaus aufgenommen. Bei Untersuchung konstatierte man eine diffus gesteigerte Spannung des Bauches und Widerstreben des Patienten gegen das Palpieren, aber im übrigen nichts Pathologisches. Man vermutete Dünndarmpolyp. Nach einigen Tagen starke Verschlechterung mit klinischen und röntgenologischen Zeichen von Perforationsperitonitis. Bei Laparotomie fand man reichlich Flüssigkeit im Bauch; ausserdem stiess man auf ein

72 cm langes Dünndarmdivertikel, welches in den ersten zwei Dritteln seines Verlaufs intramesenterial lag, aber mit einem vom Mesenterium freien Teil endete, der etwas torquiert war. Das Divertikel wurde zusammen mit dem entsprechenden Teil des Dünndarms reseziert. — Im freien Teil des Divertikels ein typisches chronisches Ulcus mit einer kleinen Perforation. Die Schleimhaut wies ausser Darmepithel auch heterotopes Ventrikel-epithel auf. Pat. wurde gesund.

In einem von BORRMANN 1932 beschriebenen Fall hatte Pat. im Alter von einigen Monaten Melaena gehabt, mit 14 und 16 Jahren Darmkatarrh; kurz bevor er mit 18 Jahren ins Krankenhaus aufgenommen wurde, waren plötzlich Erbrechen (nicht Blut) und Abgang von reinem Blut aus dem Darm aufgetreten. Pat. starb nach 14 Tagen. — Die Sektion ergab ausser starker Anämie ein vom Ileum ausgehendes, 66 cm langes intramesenteriales Divertikel von der Weite des Dünndarms. An der Mündung in das Ileum ein penetrierendes peptisches Ulcus mit arrodiierten Gefässen.

PONCHER & MILLES (1933): Ein bisher gesunder Knabe bekam im Alter von 18 Monaten einen kurzen Anfall von stürmischen, krampfartigen Bauchschmerzen ohne andere Symptome. Solche Anfälle wiederholten sich dann mit Zwischenräumen von einer oder einigen Wochen. Mit 20 Monaten einmal auch Fieber, Erbrechen und hellrotes Blut im Stuhl. Seitdem gingen die Anfälle oft mit Melaena einher. Bei Untersuchung im Alter von 28 Monaten war Pat. stark anämisch (Sahli 28), der Bauch leicht aufgetrieben, weich und nicht druckempfindlich. Röntgenuntersuchung von Ventrikel und Darm ergab keine organischen Veränderungen. Physikalische Untersuchung der Lungen zeigte Dämpfung und abgeschwächtes Atmungsgeräusch im linken Interskapularraum. Röntgenologisch wurde — ausser Anomalien der oberen Thorakalwirbel — im rechten Lungenfeld ein Tumor festgestellt, der sich von der Wirbelsäule weit nach der rechten Flanke vorwölbte. — Nach Bluttransfusionen trat Besserung ein, und Pat. wurde mit unsicherer Diagnose entlassen. Nachdem er 9 Monate symptomfrei gewesen war, kam er ein Jahr später mit denselben Beschwerden wieder. Die Untersuchung ergab dieselben Veränderungen wie früher. Man entschloss sich nun zu explorativer Thorakotomie und entfernte auch eine 10×12 cm grosse Zyste. Pat. starb nach 24 Stunden. — Bei der Obduktion entdeckte man im Thorax rechts von der Wirbelsäule noch eine kleinere Zyste und im Bauch ein 51 cm langes intramesenteriales Ileumdivertikel, an dessen Mündung in das Ileum ein peptisches

Ulcus sass. Heterotopes Ventrikelepithel fand sich sowohl in der Schleimhaut des Divertikels wie in der der beiden Zysten.

HUDSON hat 1935 drei Fälle von intramesenterialem Dünndarmdivertikel veröffentlicht.

Der erste Fall betraf einen bisher gesunden Knaben, der im Alter von 3 Monaten Durchfall und nach einigen Tagen festere, aber schwarze Stühle bekam. Allmählich trat eine Art Anfall ein, wobei Pat. blass wurde und schrie, deutlich infolge von Schmerzen im Bauch. Auch einmal Erbrechen. Bei Untersuchung fand man nichts Bemerkenswerthes, abgesehen davon, dass Pat. blass und der Bauch diffus leicht gespannt war, mit Empfindlichkeit mehr auf der rechten Seite, wo auch eine Resistenz rechts oberhalb vom Nabel getastet wurde. Wegen des Verdachts von Invagination nahm man sofort Laparotomie vor. Eine Invagination wurde nicht gefunden, dagegen im Mesenterium ilei eine walnussgrosse Zyste mit Perforation. Die Perforation wurde genäht und der Bauch geschlossen. Die Diagnose blieb unsicher. Pat. wurde in gutem Zustand ohne Melaena entlassen, kam aber im Alter von 6 Monaten mit Durchfall, blutigem Stuhl und gesteigerter Anämie wieder. Man machte erneut Laparotomie und entdeckte nun ein intramesenteriales Dünndarmdivertikel vom Aussehen des Dünndarms, aber mit einer strangförmigen Fortsetzung nach der Mesenterialwurzel. Das Divertikel wurde von der Mesenterialwurzel bis in die Nähe des Ileum freigemacht. Dort bog es indes um und verlief ca. 40 cm in kaudaler Richtung längs dem Ileum. Da man den Zustand des Pat. für zu schlecht hielt, stand man davon ab, den letztgenannten, grösseren Teil des Divertikels zu entfernen. In der resezierten Partie fand sich ein peptisches Ulcus. Pat. wurde symptomfrei entlassen, kam aber im Alter von 2 Jahren mit denselben Beschwerden wie früher wieder. Bei einer dritten Laparotomie wurde der Rest des Divertikels zusammen mit dem anliegenden Teil des Ileum reseziert. Während der Operation kollabierte Pat. indes und starb. — In dem zuletzt entfernten Teil fand man ventrikelförmiges Epithel und ein chronisches sowie ein akutes Ulcus.

HUDSONS zweiter Fall war ein 5 1/2 Monate altes Mädchen mit allmählich zunehmenden Erbrechen und infrequenten, grünen, schleimigen Stühlen, zuletzt auch Fieber. Nach 14 Tagen wurde es ins Krankenhaus aufgenommen: Beeinträchtigter Allgemeinzustand, febril, nicht anämisch; aufgetriebener und harter Bauch, in dessen rechtem unterem Quadranten eine feste, nicht druckempfindliche Resistenz getastet wurde, die auch vom Rektum aus palpiert werden konnte. Bei Laparotomie fand man im Bauch eine grosse Menge blutige Flüssigkeit; entsprechend dem palperten

Tumor wurde eine stark gespannte Dünndarmschlinge angetroffen, in deren Mesenterium vergrösserte Lymphdrüsen und mehrere Zysten lagen. Sowohl Darm als Zysten waren tief blaurot und an mehreren Stellen fibrinös belegt. Resektion der affizierten Darmschlinge nebst dem zugehörigen Mesenterium und Enterostomie. Die Patientin befand sich nach der Operation sehr schlecht, hatte grosse Flüssigkeitsverluste durch die Enterostomie und starb nach einer Woche. — Die resezierten »Zysten« erwiesen sich als ein zusammenhängendes, 22 cm langes, divertikelartiges Gebilde mit entzündlichen Veränderungen; in der Schleimhaut heterotopes Ventrikelepithel sowie akute und chronische Ulzerationen. Bei der Obduktion ausserdem u. a. Peritonitis und Bronchopneumonie.

HUDSONS dritter Fall betraf ein 12-jähriges Mädchen. Als Säugling hatte sie oft stundenlang geschrien, offenbar infolge von Schmerzen im Bauch; seit dem 4. Lebensjahr hatte sie häufige Anfälle von krampfartigen Schmerzen in der Nabelgegend während einiger Minuten bis zu mehreren Stunden gehabt, die gewöhnlich mit Nausea und Erbrechen einhergingen. Während der Anfälle pflegte die Patientin mit gegen den Bauch gezogenen Beinen zu liegen oder zu sitzen und war nicht dazu zu bringen, diese Stellung zu ändern, bevor der Anfall vorüber war. Mit 11 Jahren wurde sie ein paar Wochen auf einer Pädiatrischen Abteilung untersucht, ohne dass die Ursache der Schmerzen ermittelt werden konnte. Die Beschwerden nahmen zu, und mit 12 Jahren wurde sie nach einem ungewöhnlich langen und schweren Anfall fast moribund abermals ins Krankenhaus aufgenommen. Der Bauch war mässig aufgetrieben, gespannt und diffus empfindlich. Unter der Wahrscheinlichkeitsdiagnose Ileus unbekannten Ursprungs wurde Laparotomie gemacht. In der Bauchhöhle eine reichliche Menge altes Blut und Blutgerinnsel. Im unteren Teil des Ileum ein Volvulus mit einer Drehung von ca. 80°. Das Ileum war ödematös, aber nicht sehr gespannt. In seinem Mesenterium dicht am Darm ein ca. 12 dm langes Divertikel mit einer grossen Perforation, aus der helles Blut kam. Durch die Perforation sah man in der Schleimhaut ein kleines, blutendes Uleus. Da die Patientin sehr angegriffen war, wurde keine Resektion gemacht, sondern der Volvulus wurde gelöst, die blutende Ulzeration kauterisiert und die Perforation genäht. Pat. starb am folgenden Tage. (Keine Obduktion).

BLACK & BENJAMIN (1936): Der Patient, ein 4 1/2 Monate alter Knabe, hatte seit 10 Tagen täglich 3—6 schwarze, teerartige Entleerungen gehabt. Starke Anämie. Der Bauch war gespannt, aber im übrigen ohne Besonderheiten. Über der linken Thorax-

hällte leichte Dämpfung und abgeschwächtes Atmungsgeräusch. Röntgenuntersuchung zeigte bedeutende Verschiebung des Herzens nach rechts und über dem ganzen linken Lungenfeld eine ausgesprochene Verschleierung mit einem dichterem Schatten oberhalb des Hilus. Röntgen des Gastrointestinaltractus ergab Meteorismus und Zeichen von Spastizität im Colon, sonst nichts Bemerkenswerthes. — Die Blutungen hörten allmählich auf, und der Zustand besserte sich, aber nach etwa einem Monat bekam Pat. plötzlich Schocksymptome sowie frequente blutige Abführungen und starb. — Bei Sektion ausgesprochene Anämie; im Thorax am linken Umfang der Wirbelsäule ein birnenförmiges, 20 cm langes Enterozystom; im Bauch ein 10 cm langes intramesenteriales Dünndarmdivertikel mit zwei Öffnungen nach dem Darm und an der oberen von diesen eine Perforation nach der Bauchhöhle.

Über einen von BARTÁK & DIVÍS mitgeteilten Fall waren keine klinischen Angaben zu erhalten.

### Der eigene Fall des Verfassers.

STIG R., geboren am 23. XI. 1934. — *Anamnese.* Einziges Kind gesunder Eltern. Keine Heredität noch Exposition für Tuberkulose. Partus o. B. Geburtsgewicht 3 100 g. An der Brust genährt nur bis zum Alter von 1 1/2 Monaten, allaitement mixte bis zum 9. Monat, danach gemischte Kost mit 1/2 L. Milch.

Als Pat. reichlich 2 1/2 Monate alt war, hatte er einmal, ohne im übrigen krank zu wirken, schwarzen Stuhl, in dem sich eine unbedeutende Menge rotes Blut befand. Nach 14 Tagen erkrankte er mit 39° Fieber, war weinerlich und unruhig. Per rectum ging schwarze Entleerung und rotes Blut in mässiger Menge ab. Aufnahme ins Krankenhaus. Man vermutete Invagination, aber bei Untersuchung des Bauches in Narkose und Palpation per rectum war nichts Abnormes festzustellen. Die Temperatur sank, und die Melaena hörte nach 3—4 Tagen auf. Pat. wurde nach 6 Tagen unter der Diagnose Enteritis haemorrhagica entlassen.

Hierauf gesund bis zum Alter von 8 Monaten, worauf er allmählich immer blasser, unlustiger und appetitloser wurde. Er nahm in einem Monat 700 g ab. Erbrach ein einziges Mal. Stuhl normal. Wurde mit 9 Monaten am 19. VIII. 1935 in die Kinderklinik aufgenommen.

*Status* am 19. VIII. 1935. Allgemeinzustand ziemlich uneinträchtigt. Haut und sichtbare Schleimhäute sehr blass. Keine Haut- noch Schleimhautblutungen. Fettpolster etwas schlaff.

Hautelastizität normal. Muskulatur o. B. Gewicht: 7 690 g. Länge: 67 cm. Temp.: afebril. Pirquet: neg. Nase, Schlund, Ohren und oberflächliche Lymphdrüsen: o. B. Herz: ziemlich rauhes systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen mit punct. max. über der Basis links vom Sternum, sonst o. B. Lungen: keine Dämpfung, vesikuläres Atmungsgeräusch, keine Rasselgeräusche, Bronchophonie und Pektoralfremitus o. B. Bauch: normale Konfiguration, weich und unempfindlich, ohne palpable Resistenzen; Leber 1—1 1/2 Fingerbreit unterhalb des Arcus in der Mamillarlinie palpabel; Milz nicht sicher tastbar. Genitalia: o. B. Skelett: o. B. Reflexe: o. B. Blut: Sahli 30; 3,97 Millionen rote Blutkörperchen, 10 300 weisse; Differentialzählung: Neutrophile 37 %, Eosinophile 1,5 %, Basophile 0,5 %, Lymphozyten 54 %, Monozyten 7 %, 7 kernhaltige rote Blutkörperchen auf 200 weisse; Anisozytose, Poikilozytose, angedeutete Polychromasie; Thrombozyten 476 000; Mikro-S. R. 15 mm. Harn: Heller neg. Sediment: o. B. Faeces: hellbraun, halbfest; Weber neg.

Röntgenuntersuchungen. Ventrikel und Duodenum: Am Ventrikel sind keine sicheren Wandveränderungen sichtbar. Der Bulbus duodeni erscheint etwa 1/2 cm vom Pylorus verengt, und es ist nicht ausgeschlossen, dass sich unmittelbar proximal von dort ein kleines Geschwür befindet. — Darnpassage normal. Coloneinguss zeigt eine lange, nicht torquierte Flexura sigmoidea. Keine sicheren Anhaltspunkte für Invagination. Verkalkte Lymphome sind nicht zu beobachten. — Lungen: Auf der rechten Seite wölbt sich gegen das Lungenfeld von den hinteren Teilen des Mediastinums und der dahinterliegenden Gegend ein nahezu hühnereigrosser, rundlicher, dichter, homogener Schatten mit bei sagittaler Strahlenrichtung scharfen Grenzen vor (Fig. 1). — Wirbelsäule: Ausgesprochene linkskonvexe Skoliose in der Thorakalgegend. In der oberen Brustregion bemerkt man anormale Form der Wirbel Th. 3—5 sowie einen Keilwirbel, an dem eine gabelförmige Rippe eingelenkt ist, deren Verzweigung nahe dem Rückgrat liegt. Die Körper der erwähnten Wirbel sind möglicherweise gespalten.

*Verlauf.* Pat. hatte in der ersten Zeit ab und zu Erbrechen. Er schien keine Bauchschmerzen noch Bauchbeschwerden zu haben. Die Stühle waren makroskopisch normal, nur einmal war Weber schwach pos. Bei Behandlung mit ferr. reduct. besserte sich der Zustand rasch. Entlassung am 19. IX. in gutem Zustand, mit Sahlili 75 und 5,34 Millionen roten Blutkörperchen. Die Diagnose blieb ungewiss, doch vermutete man wegen des allerdings unsicheren Röntgenbefundes, dass die Ursache der früheren Blutungen ein Ulcus duodeni gewesen sein konnte.



Bei Kontrolle im Oktober 1935 war Pat. zu Hause völlig gesund gewesen. Bei Röntgenuntersuchung waren nun keine Veränderungen im Ventrikel oder Duodenum nachweisbar. Die früher röntgenologisch beobachtete Skoliose war jetzt auch äusserlich sichtbar. Im übrigen gleicher Befund wie früher.

Im Februar 1936 erkrankte Pat. mit Husten, Schnupfen und vorübergehendem Fieber bis zu  $39^{\circ}$ . Vier Tage später hatte er

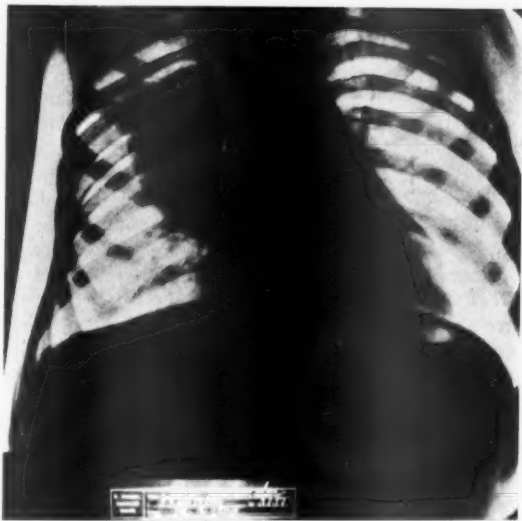


Fig. 1.

drei rotschwarze Stühle und an den zwei folgenden Tagen je einen solchen Stuhl. Er wurde einige Zeit blasser als vorher, zeigte aber keine anderen Symptome und war lebhaft wie gewöhnlich. — Im April 1936 wurde Pat. abermals für einige Tage zwecks Kontrolle in die Kinderklinik aufgenommen. Physikalisch wurden dieselben Beobachtungen gemacht wie früher, abgesehen von Zeichen leichter Rachitis. Keine Anämie, normaler Stuhl. Röntgenologisch dieselben Veränderungen von Lungen und Wirbelsäule wie früher, Ventrikel und Duodenum ohne sichtbare Veränderungen, Darmpassage normal.

Anfang Juni 1936 trat während einiger Tage wieder Melaena auf, mit ein paar rotbraunen oder schwarzen Stühlen täglich, ohne Fieber, Erbrechen noch Bauchschmerzen.

Am 20. VIII. 1936 hatte Pat., der in der unmittelbar vorhergehenden Zeit völlig gesund gewesen war, ein paar rotbraune Stühle von normaler Konsistenz. In der folgenden Woche fast täglich 1—2 schwarze Darmentleerungen, oft aussen mit reinem Blut. Keine Anzeichen von Schmerzen, kein Erbrechen, Appetit ungefähr wie gewöhnlich. Der Knabe wurde immer blasser und magerte etwas ab. Aufnahme in die Kinderklinik.

*Status* am 29. VIII. 1936. Allgemeinzustand nicht beeinträchtigt. Sehr blass. Normales Fettpolster. Gewicht: 11 840 g. Pirquet: neg. Mantoux 1 mg: neg. Nase, Schlund, oberflächliche Lymphdrüsen: o. B. Lungen: keine physikalischen Veränderungen. Herz: mässig starkes systolisches Geräusch, am stärksten über der Pulmonalis,  $P_2$  etwas akzentuiert. Bauch: normale Konfiguration, weich und nicht druckempfindlich, keine tastbaren Resistenzen; Leber und Milz nicht palpabel. Genitalia: o. B. Skelett: bedeutende linkskonvexe Skoliose und leichte Kyphose in der Thorakalgegend; leichte Rachitiszeichen. Reflexe: o. B. Blut: Sahli 40, 3,38 Millionen rote Blutkörperchen, 9 000 weisse; Differentialzählung o. B.; angedeutete Poikilozytose, Anisozytose. Harn: o. B. Faeces: braunschwarz, fest; Weber + + +, 0 Schleim, 0 Stärke, reichlich Fettsäurenadeln.

Röntgenuntersuchungen. Lungen: Bild im grossen und ganzen unverändert, doch scheint der früher beobachtete Tumor etwas gewachsen zu sein und ist nun höhnerigross.

*Verlauf.* Trotz Injektionen von Claudén und A. T. 10 dauerte die Melaena mit 1—2 schwarzen Stühlen täglich fort, der Zustand verschlechterte sich, Sahli sank auf 20. Pat. erbrach einigemal, niemals Bluterbrechen. Keine Bauchschmerzen. Nach reichlich 2 Wochen hörte die Blutung auf, und Pat. erholte sich dann rasch. Am 9. X. Sahli 65.

Am 9. X. begann Pat. plötzlich über Schmerzen im Bauch zu klagen und erbrach einigemal. Bei Palpation links oberhalb vom Nabel ausgesprochene Druckempfindlichkeit, und hier fühlte man auch undeutlich eine knapp walnussgrosse Resistenz. Röntgen: keine Zeichen von Invagination oder Ileus. Einige Tage bestand noch leichte Druckempfindlichkeit und eine undeutliche Resistenz. Pat. hatte vorübergehend Temperaturerhöhung auf  $39^{\circ}$ .8 und lockere Stühle (Weber neg.), aber um den 20. X. war er wieder völlig beschwerdenfrei.

*Präoperative Epikrise.* Von diesem Zeitpunkt an erschien es uns immer wahrscheinlicher, dass die wiederholten Blutungen und die übrigen Symptome von einem Dünndarmdivertikel (Mekelschem Divertikel) mit Uleus pepticum herrührten. Diese starken Blutungen ohne gleichzeitige Schmerzen und ohne röntgeno-

logische Befunde konnten nicht auf wiederholten Invaginationen beruht haben, ebensowenig auf Dysenterie oder einer anderen hämorrhagischen Colitis, da der Patient z. B. bei dem letzten Anfall völlig fieberfrei gewesen war und weder Durchfall noch Schleim im Stuhl gehabt hatte. Dieselben Gründe sprachen teilweise gegen die Annahme von Purpura Henoch, bei der ausserdem wohl gelegentlich Blutungen von anderen Stellen als dem Darm beobachtet worden sein müssten. Ein Rektalpolyp konnte bei Palpation per rectum nicht nachgewiesen werden; ein solcher hätte auch nicht das Vorkommen grosser teerfarbiger Blutungen erklären können, die offensichtlich von einer Stelle weiter oben im Intestinaltractus kommen mussten. Dagegen stimmten der Charakter der Melaena und die übrigen Beschwerden gut mit der Annahme eines blutenden Ulcus pepticum überein. Bei der ersten Röntgenuntersuchung wurde zwar eine Verengung des Bulbus duodeni beobachtet, aber bei wiederholten späteren Untersuchungen waren keine röntgenologischen Veränderungen festzustellen, obgleich Pat. noch immer dieselben Beschwerden hatte; auch war niemals bei Erbrechen während Melaena Bluterbrechen aufgetreten. Es erschien deshalb wenig wahrscheinlich, dass ein Ulcus im Ventrikel oder Duodenum vorlag. Die früh auftretende und sich mehrfach wiederholende Melaena mit grossen blutigen oder teerfarbigen Stühlen ohne oder mit nur unbedeutenden Schmerzen und ohne Bluterbrechen sowie die im Oktober 1936 auftretenden Bauchschmerzen, die Druckempfindlichkeit und die Resistenz oberhalb des Nabels liessen sich dagegen restlos durch die Annahme erklären, dass ein (Meckelsches) Dünndarmdivertikel mit blutendem Ulcus vorhanden war. Bei erneuter Röntgenuntersuchung am 3. XI. waren zwar keine Anzeichen von Divertikel zu beobachten, aber dies widersprach nach bei früher veröffentlichten Fällen gemachten Erfahrungen nicht der Diagnose. — Die Art des röntgenologisch nachgewiesenen intrathorakalen Prozesses war einstweilen völlig unklar.

Man hatte schon Anstalten für die Überführung des Patienten in die hiesige Chirurgische Abteilung zwecks Operation getroffen, als am 11. XI. eine neue, lebensbedrohende Blutung auftrat, die bereits am folgenden Tage das Hämoglobin von Sahli 75—80 auf 45 herabgesetzt hatte. Am 12. XI. wurde Pat. in die Chirurgische Abteilung gebracht.

*Operation* am 13. XI. (Prof. G. NYSTRÖM). Schnitt in der Mittellinie links vom Nabel, von 5 cm oberhalb bis 5 cm unterhalb desselben. Von diesem Schnitt aus hatte man eine gute Übersicht über den ganzen Bauch. Man sah sofort Blut im Colon, aber nicht im Dünndarm. Das Colon wurde sorgfältig mit In-

spektion und Palpation untersucht, ohne dass etwas Abnormes angetroffen wurde. Appendix o. B. Als man den Dünndarm nach oben verfolgte, stiess man 6—7 dm oberhalb der Bauhinschen Klappe auf eine Verdoppelung des Darmes, die sich von da ca. 3 dm in oraler Richtung erstreckte, indem von der Darmwand ein zweites Darmrohr ausging, das in den Mesenterialblättern eingeschlossen war und dicht längs dem normalen (äusseren) Darmrohr verlief. Dieses zweite Darmrohr, das in seiner ganzen Ausdehnung völlig im Mesenterium eingeschlossen war und blind in diesem zu enden schien, hatte dieselbe hellrote Farbe und auch im übrigen dasselbe Aussehen wie der normale Darm. Ein Tumor war nicht zu fühlen, weder in dem zweiten Darm noch in den übrigen Teilen des Dünndarms. Dagegen fanden sich weiche, bis pflaumengrosse, blasse Lymphome im Mesenterium. Man untersuchte hierauf die übrigen Bauchorgane: Ventrikel, Pylorus, Duodenum, Milz, Leber und Nieren, ohne etwas Bemerkenswertes anzutreffen. — Der Zustand des Patienten war nicht besonders gut, aber man beschloss dennoch, den Versuch zu wagen, das Divertikel zusammen mit dem entsprechenden Teil des Darms zu resezierieren. Die Resektion erfolgte in gewöhnlicher Weise, aber als man das, wie man glaubte, freie Ende des Divertikels im Mesenterium freipräparieren wollte, fand man, dass es sich als ein appendixartiges, schmaler werdendes Gebilde nach der Mesenterialwurzel fortsetzte. Dieser Anhang hatte ein mit dem Divertikel kommunizierendes Lumen, in das eine Knopfsonde 5—6 cm tief eingeführt werden konnte, wobei der Sondenknopf der Berechnung nach ungefähr am hinteren Ansatz des Zwerchfells und etwa in der Mittellinie lag. Es erschien nicht ratsam zu versuchen, diesen Appendix freizupräparieren, sondern man schnitt ihn ab, zog den tiefen Stumpf vor und nähte ihn in die Haut ein: also eine Marsupialisation des Kanals. Die Bauchwand wurde um diese Stelle vollständig zusammengenäht.

*Pathologisch-anatomische Untersuchung* (MELLGREN).<sup>1</sup> Das Resektat (Fig. 2) besteht aus einem 28 cm langen Dünndarmteil mit einem ansitzenden Teil des Mesenteriums. Nahe dem analen Ende des Darmstückes geht von seiner Mesenterialseite ein divertikelartiges Gebilde aus, welches unmittelbar nach seinem Abgang von Darm oralwärts umbiegt und auf einer Strecke von 15 cm parallel mit und dicht am Darm, eingeschlossen zwischen den Mesenterialblättern, verläuft, worauf es sich plötzlich zu einer

<sup>1</sup> Eine ausführlichere pathologisch-anatomische Beschreibung und Besprechung der Pathogenese wird von MELLGREN gegeben.

appendixartigen Bildung von 12 mm Länge verschmälert. — Der äussere Durchmesser des Darmteils beträgt reichlich 1 cm, der dicke Teil des Divertikels hat einen äusseren Durchmesser von ungefähr 15 mm, sein »Appendix« einen solchen von 2—3 mm. — Die Serosa zeigt einen erbsengrossen fibrösen Fleck über



Fig. 2.

dem Darm nahe der Divertikelmündung sowie einige mm-grosse subseröse Blutungen. — Der dicke Teil des Divertikels weist eine Mucosa auf, die sowohl makro- als mikroskopisch mit normaler Magenschleimhaut von Fundustypus übereinstimmt. — Der dünne Teil des Divertikels, dessen mm-weites Lumen in ununterbrochener Verbindung mit dem dicken Teil steht, ist von einer wenig differenzierten Darmschleimhaut ausgekleidet, die etwas an die des Colons erinnert. — Sowohl in dem schmalen als auch in dem dicken Teil des Divertikels findet man peripher von der Mucosa eine dünne, kontinuierliche Muscularis mucosae, lockere

Submucosa sowie zweischichtige Muscularis. — Die Schleimhaut des Darms stimmt mit der im Jejunum, nicht mit der im Ileum überein. Seine übrigen Wandschichten verhalten sich in gewöhnlicher Weise. — Die Mündung des Divertikels in den Darm ist bleistiftweit und von zwei in das Darmlumen vorspringenden Schleimhautlippen umgeben. Die Magenschleimhaut kleidet den gegen das Divertikel gerichteten Teil der »Lippen« aus, folgt ihnen über ihre höchsten Punkte und einige Millimeter auf der Aussenseite hinab, wo sie mit scharfer Grenze aufhört und durch die Darmschleimhaut ersetzt wird. In der Nähe der Grenze, auf den höchsten Punkten der »Lippen« nimmt die Magenschleimhaut Pyloruscharakter an, und in der Tiefe unter der Grenze bilden Muscularis mucosae und Muscularis zwei getrennte, deutlich ausgesprochene Sphinkter. — In der Darmschleimhaut dicht neben der Divertikelmündung und entsprechend dem fibrösen Fleck in der Serosa bemerkt man ein erbsengrosses, fast vollständig epithelialisiertes Geschwür, dessen Boden und leicht erhabene Ränder fibrös verdickt sind. Also aller Wahrscheinlichkeit nach ein heilendes, chronisches peptisches Geschwür.

*Nachverlauf.* Obgleich Pat. nach der Operation stark mitgenommen war, erholte er sich ziemlich rasch. Nach 6 Tagen fand sich kein Blut mehr in den Faeces (Weber neg.). Aus der marsupialisierten Fistel rann kurze Zeit ein sparsames, klares, etwas fadenziehendes Sekret. Am 27. XI. versuchte man, die Fistel nach Kontrastfüllung mit Röntgen zu untersuchen. Es zeigte sich, dass der Kontrast in der Bauchwand und unmittelbar unter ihr steckengeblieben war. Die Fistel schloss sich dann, und die Bauchwunde heilte vollständig. Am 12. XII. wurde Pat. beschwerdefrei und in gutem Zustand entlassen.

Bei Nachuntersuchung im März 1937 wurde mitgeteilt, dass sich der Patient wohler befunden habe als jemals. Ein paarmal hatte er über leichte, rasch vorübergehende Bauchschmerzen geklagt, aber im übrigen keine Beschwerden gehabt. Bei der Untersuchung ergab sich nichts bemerkenswertes Neues. Bei einer späteren Kontrolle im Dezember 1937 wurde angegeben, dass Pat. völlig beschwerdefrei gewesen sei. Bei physikalischer Untersuchung der Lungen fand man nun leichte Dämpfung interskapular auf der rechten Seite, aber die Röntgenuntersuchung zeigte ein unverändertes Bild.

Sichere klinische Mitteilungen konnten also für 13 von 17 bisher veröffentlichten Fällen mit intramesenterialem Dünndarmdivertikel erhalten werden. Abgesehen von ROTHS Fall — ein debiles Kind, das unmittelbar nach der Geburt starb —,

ist es unter diesen 13 Fällen nur einmal (FRÖHLICH) vorgekommen, dass das Divertikel keine merklichen Symptome hervorrief, sondern als blosser Nebebefund bei der Obduktion entdeckt wurde. In den übrigen Fällen sind bestimmte klinische Symptome aufgetreten, die zweifellos von dem Divertikel oder sekundären Veränderungen in ihm herrührten.

In 11 Fällen konnte eine Angabe über das Geschlecht des Patienten erhalten werden. Von diesen waren 9 Knaben und bloss 2 Mädchen.

*Krankheitsbild.* Eine Gruppe, die nicht weniger als drei Viertel aller Fälle umfasst, bietet ein ziemlich gleichartiges Krankheitsbild, welches vor allem von früh auftretenden, wiederholten Blutungen aus dem Darm beherrscht wird. Bis auf eine Ausnahme sind die Patienten während des ersten Lebensjahres erkrankt, gewöhnlich schon im Alter von 2—5 Monaten, in einem Fall (MOLL) sogar am 2. Lebenstage. In der Regel ohne oder nach nur unbedeutenden, uncharakteristischen Symptomen ist plötzlich bei scheinbar völliger Gesundheit Melaena aufgetreten. Die Blutung war gewöhnlich reichlich, die Stühle schwarz oder rein blutig. Im allgemeinen war dies nur kurze Zeit der Fall, schon nach einem oder einigen Tagen war der Stuhl wieder normal. Aber nach einem freien Intervall von einigen Wochen oder Monaten hat sich eine neue Blutung eingestellt, was sich wiederholte, bis der Patient zur Operation kam oder starb. In ein paar Fällen war die Blutung anhaltender und bestand während mehrerer Wochen. In BORRMANN'S Fall lagen zwischen dem ersten und dem zweiten Anfall nicht weniger als 18 Jahre. — In drei Fällen waren diese Blutungen nebst zunehmender Blässe und Kräfteverfall die einzigen Symptome, welche die Krankengeschichte des Patienten überhaupt aufzuweisen hatte. In 2 Fällen dieser Gruppe sind Bauchschmerzen von Anfang an aufgetreten und waren sehr stark. In weiteren 2 Fällen sind leichte Bauchschmerzen vorgekommen. In der Regel hatten sie den Charakter kolikartiger Schmerzen, in EDWARDS' Fall nahmen sie gegen das Ende den Typus von Ulcusschmerzen an. Die Schmerzen stellten sich sowohl bei als zwischen den

Blutungen ein. — In einigen Fällen hatten die Patienten Erbrechen, meist in Zusammenhang mit Schmerzanfällen oder Melaena. Blutbrechen ist niemals aufgetreten, auch nicht, wenn der Patient während Melaena erbrach. — Diarrhœe ist bei ein paar Patienten im Zusammenhang mit Bauchschmerzen oder Blutung vorgekommen. In TISDALLS Fall umgekehrt Obstipation. — Appetitlosigkeit und Abmagerung waren in ein paar Fällen hervortretende Züge.

Bei der klinischen Untersuchung dieser Patienten wurde fast konstant starke Anämie von sekundärem Typus festgestellt, aber sonst in der Regel keine bemerkenswerten allgemeinen Symptome. Bei Palpation des Bauches konnte in 3 Fällen (TISDALL, HUDSON, NORMARK) eine mehr oder minder deutliche, bisweilen druckempfindliche Resistenz festgestellt werden, die oberhalb des Nabels rechts oder links von ihm lag. In einigen Fällen war der Bauch aufgetrieben oder gespannt.<sup>1</sup> In 3 Fällen scheinen die Bauchbefunde völlig normal gewesen zu sein. Bei der Untersuchung der übrigen Organe ist im allgemeinen nichts Bemerkenswertes zutage getreten. In 3 Fällen haben indes schon physikalisch oder röntgenologisch Zeichen eines gleichzeitigen Vorhandenseins von mediastinalem Tumor vorgelegen, worauf ich später zurückkommen werde.

Bei der pathologisch-anatomischen Untersuchung der mit Blutungen verlaufenden Fälle wurden in 7 Fällen akute oder chronische peptische Ulcera im Divertikel oder im Dünndarm nahe der Divertikelmündung angetroffen. Es unterliegt keinem Zweifel, dass die Blutungen von diesen Ulcera kamen, die mit dem oft nachgewiesenen Vorkommen von heterotopem Ventrikelepithel in der Divertikelschleimhaut in Zusammenhang gebracht werden dürfen. Was die zwei Fälle betrifft, in denen kein Ulcus festgestellt wurde, so hatte in TISDALLS Fall der Patient mehrere Monate keine Blutung gehabt, und es ist wohl möglich, dass ein Geschwür vollständig ausgeheilt ist. Diese Erklärung kommt für den Fall von ABT & STRAUSS nicht in Betracht, aber hier vermuten die Verfasser selbst, dass ein Geschwür der Aufmerksam-

<sup>1</sup> In einem dieser Fälle (EDWARDS) entwickelten sich während der Observation später klinische Zeichen von Perforationsperitonitis.



keit des Untersuchers entgangen ist. Es kann sich auch um ein Ulcus nicht in dem resezierten Divertikel, sondern im Ileum in der Nähe der Divertikelmündung gehandelt haben (JOHNSTON & RENNER). — Ausser in EDWARDS' Fall — wo sich, wie erwähnt, klinische Zeichen von Perforation herausbildeten — wurde bei Sektion Perforation des Ulcus auch in den Fällen von HUDSON und BLACK & BENJAMIN gefunden, ohne dass deutliche klinische Symptome hiervon beobachtet worden waren.

Von der oben beschriebenen Gruppe, die vor allem durch eine periodisch auftretende Melaena charakterisiert ist, unterscheiden sich zwei von HUDSONS Fällen vor allem dadurch, dass sie ohne Melaena verlaufen sind. In dem einen Falle hatte ein Mädchen seit früher Kindheit frequente Anfälle von schweren, krampfartigen Bauchschmerzen und Erbrechen gehabt (aber keinen blutigen Stuhl). Als endlich im Alter von 12 Jahren Laparotomie gemacht wurde, fand man einen Volvulus von 80° bei einer Ileumschlinge, in deren Mesenterium ein grosses intramesenteriales Divertikel verlief. Es könnte naheliegen, ihre Krankheit als wiederholte Anfälle eines sich bald lösenden Volvulus einer durch das Divertikel plump veränderten Darmschlinge aufzufassen. Indes stellte man bei der Operation sowohl eine Perforation als ein blutendes Schleimhautgeschwür im Divertikel fest, weshalb der Fall nicht mit Sicherheit als wesensverschieden von der vorigen Gruppe betrachtet werden kann, wenn auch die typische Melaena nicht aufgetreten ist. Dasselbe gilt für HUDSONS anderen nicht blutigen Fall. Diese Patientin hatte eine ziemlich akute Krankengeschichte mit Erbrechen und grünen, schleimigen Stühlen, allmählich Fieber. Bei der Untersuchung war der Bauch aufgetrieben und hart, und im unteren rechten Quadranten wurde eine nicht druckempfindliche, feste Resistenz getastet. Bei Laparotomie wurde ein stark entzündlich verändertes Divertikel angetroffen. Auch hier wies indes die Divertikelschleimhaut chronische und akute Ulcera sowie heterotopes Ventrikelepithel auf, und es dürfte sich deshalb nicht um eine primäre Diverticulitis gehandelt haben, sondern die Ulcusbildung war wohl wie in den blutenden Fällen das Primäre.

Sehr bemerkenswert ist, dass sich unter den 16 früher veröffentlichten Fällen von intramesenterialem Dünndarmdivertikel nicht weniger als 4 finden, in denen der Patient ausserdem eine mediastinale Zyste hatte. In ROTHs Fall wurde bei der Obduktion im Thorax vor der Wirbelsäule ein nahezu hühnereigrosses Enterozystom konstatiert, in MOLLS Fall gleichfalls erst bei Obduktion eine hühnereigrosse »Retentionszyste«. — PONCHER & MILLES entdeckten bei Röntgenuntersuchung im rechten Lungenfeld einen sich von der Wirbelsäule weit nach rechts vorwölbenden Tumor. Pat. hatte keine Beschwerden gehabt, die auf den Tumor hätten zurückgeführt werden können. Man nahm indes Thorakotomie vor und entfernte eine grosse Zyste. Pat. starb. Bei Sektion noch eine Zyste im Mediastinum. Die Wand der Zysten stimmte mit der des Divertikels überein. — BLACK & BENJAMINS Patient hatte ebenfalls keine Beschwerden gehabt, die auf einen intrathorakalen Prozess deuteten. Physikalische Untersuchung ergab leichte Dämpfung und abgeschwächtes Atmungsgeräusch über der ganzen linken Thoraxhälfte. Röntgen zeigte eine ausgesprochene Verschleierung über dem gesamten linken Lungenfeld mit einem dichteren Schatten oberhalb des Hilus. Pat. starb an akuter Blutung. Bei der Sektion fand man ein 20 cm langes, birnenförmiges Enterozystom am linken Umfang der Wirbelsäule. — In meinem eigenen Fall ergab die erste Röntgenuntersuchung des Thorax, dass sich auf der rechten Seite von den hinteren Teilen des Mediastinums und der dahinter befindlichen Gegend ein nahezu hühnereigrosser, rundlicher, dichter, homogener Schatten mit bei sagittaler Strahlenrichtung scharfen Grenzen gegen das Lungenfeld vorwölbte. Ausserdem zahlreiche Wirbelanomalien. Bei wiederholten späteren Untersuchungen ist der Schatten unbedeutend grösser — hühnereigross —, hat sich aber sonst nicht verändert. Pat. hat keine Beschwerden gehabt, die mit diesem Gebilde in Zusammenhang gebracht werden können; auch waren, abgesehen von der letzten Untersuchung, keine physikalischen Veränderungen über dem Thorax nachweisbar. Es muss sich hier um einen gutartigen, langsam wachsenden, mediastinalen Tumor

handeln, dessen genaue Art sich natürlich ohne chirurgischen Eingriff nicht mit Sicherheit angeben lässt. Im Hinblick auf die soeben erwähnten Fälle halte ich es indes für sehr wahrscheinlich, dass der mediastinale Tumor auch hier ein Enterozystom ist.

Da also in nahezu jedem dritten Fall von intramesenterialem Divertikel eine mediastinale Zyste vorlag — ohne dass subjektive Beschwerden und gewöhnlich auch keine physikalischen Symptome einer solchen bestanden — halte ich es für wünschenswert, dass z. B. in Fällen von unklarer Melaena im Kindesalter die röntgenologische Untersuchung auch auf den Thorax ausgedehnt wird. Andererseits dürfte es, wenn ein mediastinaler Tumor nachgewiesen wird, angebracht sein, frühere Bauchbeschwerden, namentlich Melaena, zu beachten.

*Diagnose.* Abgesehen von der in mehreren Fällen festgestellten eigentümlichen Kombination von intramesenterialem Divertikel mit mediastinaler Zyste, die sich vielleicht später als ein blosser bemerkenswerter Zufall herausstellen wird, stimmt das Symptombild bei intramesenterialem Dünndarmdivertikel vollständig mit dem bei Meckelschem Dünndarmdivertikel überein. Eine klinische Unterscheidung der beiden Formen ist nicht möglich, aber auch nicht notwendig, da die Behandlung dieselbe sein muss. Was die Diagnose von Dünndarmdivertikel überhaupt betrifft, so muss man sagen, dass in den ohne Melaena verlaufenden Fällen das Symptombild uncharakteristisch und die Differentialdiagnose — präoperativ — z. B. gegen Ileus verschiedener Art oder Appendizitis unmöglich ist (DU PAN & PERROT). Nur in den Fällen, wo Darmblutungen vorkommen, ist das Bild charakteristischer, und mit steigender Kenntnis dieser Fälle wird man die Diagnose immer häufiger auch vor Operation stellen können. Das Charakteristische sind dabei die im frühen Kindesalter auftretenden, wiederholten, meist kurzen, aber heftigen Anfälle von Melaena mit schwarzen oder blutigen Faeces, bisweilen ohne irgendwelche andere Symptome, bisweilen mit Schmerzen, Erbrechen, oder anderen mehr uncharakteristischen Beschwerden verbunden. Blutungen von diesem Typus bei einem Kinde müssen immer an Dün-

darmdivertikel mit blutendem Ulcus denken lassen (GREENWALD & STEINER). Bei der Untersuchung kommt es darauf an, andere in diesem Alter vorkommende Ursachen von Melaena auszuschliessen, z. B. Invagination, Dysenterie, Purpura abdominalis, Polyp im Rektum oder weiter oben im Darm, Ulcus ventriculi oder duodeni. Siehe S. 485.

In den bisher beschriebenen Fällen ist Divertikel präoperativ nur in einem — meinen eigenen Fall — vermutet worden. In 6 Fällen wurde die richtige Diagnose bei Laparotomie gestellt, in den übrigen bei Sektion. Ein paarmal wurde das Divertikel bei der Operation übersehen.

*Behandlung und Resultat.* Wegen der hartnäckig rezidivierenden Blutungen und der Gefahr von Perforation des Ulcus im Divertikel ist chirurgische Behandlung mit Resektion des Divertikels die einzig aussichtsreiche. In 3 Fällen, in denen man in einer Sitzung das Divertikel allein (AET) oder nebst dem entsprechenden Teil des Darmes mit Enteroanastomose reseziert hatte, genasen sämtliche Patienten. In einem Fall (HUDSON II), in dem nach Resektion Enterostomie angelegt wurde, trat nach grossen Flüssigkeitsverlusten durch die Enterostomie der Tod ein. In einem Fall (HUDSON I), wo partielle Resektion vorgenommen worden war, bekam Pat. Rezidiv und starb bei erneuter Operation.

In den übrigen 6 Fällen, wo Symptome vom Divertikel vorlagen, aber keine Resektion stattfand, starben sämtliche Patienten, davon 4 an Melaena oder Peritonitis, die vom Divertikel ausging, und 1 nach Thorakotomie, bei der eine mediastinale Zyste entfernt wurde (PONCHER & MILLES). TISDALLS Patient starb an interkurrenter Luftwegsinfektion.

Bezüglich Behandlung der vermuteten mediastinalen Zyste in meinem Fall haben wir uns bisher abwartend verhalten, da das Wachstum des Tumors während der Observationszeit unbedeutend war und der Patient keine Beschwerden durch ihn gehabt hat. Natürlich muss der Patient noch immer unter Beobachtung stehen, und die Zukunft muss zeigen, ob ein chirurgischer Eingriff notwendig wird.

### Zusammenfassung.

Verfasser beschreibt einen erfolgreich operierten Fall von intramesenterialem Dünndarmdivertikel bei einem zweijährigen Knaben.

Pat. hatte seit dem Alter von 2 1/2 Monaten bis zum Alter von 2 Jahren wiederholte Anfälle von schwerer Melaena mit sekundärer, zeitweise starker Anämie und Herabsetzung des Allgemeinzustandes. Die übrigen Symptome waren unbedeutend. Erbrechen kam während ein paar Perioden ab und zu vor. Bauchschmerzen wurden nur einmal beobachtet, wobei man auch im Bauch eine undeutliche, druckempfindliche Resistenz links oberhalb des Nabels tasten konnte. Wiederholte Beobachtungen ergaben im übrigen nichts Abnormes bei physikalischer und röntgenologischer Untersuchung des Bauches. Unter Verdacht auf Meckelsches Divertikel wurde Laparotomie vorgenommen, wobei man ein 15 cm langes intramesenteriales Dünndarmdivertikel antraf und resezierte. Bei mikroskopischer Untersuchung fand man in der Divertikelschleimhaut heterotopes Ventrikelepithel und im Darm nahe der Divertikelmündung ein chronisches peptisches Ulcus. — Pat. genas.

In 12 von 16 früher veröffentlichten Fällen von intramesenterialem Dünndarmdivertikel konnte Verf. sichere klinische Angaben erhalten. Von diesen haben 10 bestimmte Krankheitssymptome aufgewiesen. In 8 Fällen wurde das Krankheitsbild — wie in dem eigenen Fall des Verfassers — von während der frühesten Kindheit auftretenden, mehr oder minder frequenten Anfällen von Melaena beherrscht. 2 Fälle verliefen ohne Blutung. Richtige Diagnose konnte in keinem Falle präoperativ gestellt werden. — 3 Fälle, die mit Resektion des Divertikels in einer Sitzung + Enteroanastomose operiert wurden, genasen sämtlich. Ein Fall, wo Enterostomie nach der Resektion angelegt wurde, endete letal, ebenso einer, in dem partielle Resektion stattgefunden hatte. Alle nicht resezierten Fälle verliefen tödlich, davon 4 direkt infolge der Missbildung.

Verf. weist auf den bemerkenswerten Umstand hin, dass

in nicht weniger als 4 der früher veröffentlichten Fälle der Patient gleichzeitig eine mediastinale Zyste hatte, die sich bei mikroskopischer Untersuchung als ein Enterozystom erwies. In dem eigenen Fall des Verfassers bestehen röntgenologisch Zeichen eines sich vom hinteren Mediastinum gegen das rechte Lungenfeld vorwölbenden, hühnereigrossen Tumors, der nach Analogie der früheren Fälle für ein Enterozystom gehalten wird.

Zum Schluss spreche ich Herrn Prof. Dr. G. NYSTRÖM meinen ergebensten Dank für die Erlaubnis zur Veröffentlichung des Operationsresultats in dem mitgeteilten Falle aus, ebenso Herrn Amanuens J. MELLGREN für die pathologisch-anatomische Untersuchung.

#### Literatur.

- ABT & STRAUSS: J. A. M. A. 87: 991. — BLACK & BENJAMIN: A. J. Dis. Child. 51: 1026. — BORRMANN: Deutsch. med. Wchschr. 58: 43. — DU PAN & PERROT: Rev. Med. Suisse Romande 55: 680. — EDWARDS: Brit. J. Surg. 17: 7. — FITZ: A. J. M. Sc. 88: 30. — FRÖHLICH: Diss. Halle 1891. — GREENWALD & STEINER: A. J. Dis. Child. 42: 1176. — HUDSON: New Engl. J. M. 213: 1123. — JOHNSTON & RENNER: Surg., Obst. & Gyn. 57. — MELLGREN: Föredrag i Ups. Läk. För. 1937. — MOLL: Brit. J. Surg. 14: 176. — PONCHER & MILLES: A. J. Dis. Child. 45: 1064. — ROTH: Virch. Arch. f. path. Anat. 86: 371. — TISDALL: A. J. Dis. Child. 36: 1218.

FROM THE PEDIATRIC CLINIC OF THE CAROLINE INSTITUTE AT THE  
CROWN PRINCESS LOVISA'S HOSPITAL FOR CHILDREN, STOCKHOLM.  
(CHIEF: PROFESSOR A. LICHTENSTEIN).

## **Glycogenosis.**

By

**DR. FRITZ KARLSTRÖM.**

To the childrens' diseases giving rise to enlargement of the liver, there has been added in the last 7 or 8 years a new symptom complex which usually is referred to as glycogenosis or »Glycogenspeichenkrankheit». Other names used in the literature are: VON GIERKE's disease, hepatonephromegalia glycogenica, hepatoglycaemia glycogenetica, glycogen storage disease, and thesaurismosis glycogenica. Although the early literature contains an occasional case which in all probability was glycogenosis, VON GIERKE in 1929 had the honour of providing the first actual description of this peculiar metabolic disease. Subsequently UNSHELM, VAN CREVELD, and LOESCHKE cleared up the clinical course of the condition. Since then 30 some cases have been reported, but only 5 or 6 of these have come to autopsy. Although the disease is thus rather rare, it attracts great interest because of the peculiar and typical symptom complex and because the pathogenesis and etiology are still unsolved.

In the Crown Princess Lovisa's Hospital we have recently taken care of a child suffering from glycogenosis. The clinical as well as the pathological picture was in practically all respects typical of the disease in question.

The patient, a boy born 31.8.1936, was referred to this clinic from a country hospital under the diagnosis of possible megacolon. On admission 15.10.1937 he was one year, one and one-half months old.

The mother was 30 and the father 34 years of age. Besides the patient they had a boy of 9 and a girl of 6 years. These had developed normally and like their parents were healthy. There was no history of tuberculosis, lues or metabolic disease in the family.

The child received breast milk only up to 7 months and then allaitement mixte until about 12 months of age. He had eaten well, had vomited only very little and had had normal bowel movements once or twice daily. He had gained in weight slowly but steadily. He sat up at 6 months of age and got his first tooth at 8 months. After the fifth month his parents had noticed that his abdomen was large and gradually increasing in size. They had never noticed any yellowness of the skin or sclerae or any abnormal discoloration of the urine or stools.

On admission the patient's status was as follows: Weight 9,150 grams. Length 70 cm. General body structure normal. Pale and somewhat hollow-eyed. Rather thin, especially on the arms and legs but with plump cheeks. Marked turgor, tonus moderately impaired. Sits well but cannot stand with support. Cannot talk but crows and plays. *Skeleton*: Circumference of head 45 cm., of breast 45 cm. Large fontanelle  $2 \times 2$  cm. No deposits on the frontal tuberosities. No rickety rosary. Slight HARRISON'S sulcus. No epiphyseal thickenings. Röntgen picture of skull: Calotte of ordinary size and shape. Large fontanelle measures on the film  $2 \times 2$  cm. No visible lesions of the skull. Röntgen film of hand and feet: No visible carpal bones nor distal epiphysis of the radius. Delayed development of the bones of the hands and feet which seem to correspond to an age of little more than 3 or 4 months (dr. H. SAHLSTEDT). *Heart*: Left border in the nipple line, right along the sternal border ( $4\frac{1}{2} + 1$  cm.). Tones clear and even. No accentuation. *EKG*: Sinus tachycardia with 130 beats per minute. Conduction time 0.11 seconds. The initial complex shows marked Q III but otherwise nothing pathological. T I and T II positive. T III negative. No relative preponderance. The EKG thus shows no abnormality (dr. E. MANNHEIMER). *Lungs*: No dullness. Normal breath sounds. No rales. *Abdomen*: Considerably enlarged. Circumference of 51 cm. at the umbilicus. No dullness in the flanks. No fluid wave. The larger part of the abdomen is occupied by a *very much enlarged liver*, the upper percussable border extending to the level of the nipple and the lower palpable border about one finger-breadth above the navel and almost down to the right iliac spine. The consistency is firm and the surface smooth. The spleen is palpable two finger-breadths below the lower border of the ribs.



*Nervous system:* Fontanelle normal tension. No rigidity of the neck. PATELLAR and ACHILLES reflexes normal. BABINSKI negative. Pupils round, equal and reacting normally to light. Facial and peroneal phenomena negative. *Oral cavity:* Mucous membranes normal. Teeth  $4\frac{1}{2}$ . Throat pale. Superficial lymph nodes show no abnormality.

*Urine:* Light yellow and clear. Acid. HELLER, ALMÉN, LEGAL, SCHLESINGER, HAMMARSTEN, and EHRLICH tests negative. Sediment no abnormality. Stool salve shaped and pale yellow. Weber negative. Catalase reaction positive. Profuse iodophil substance. No iodophil bacteria. Sparse fat globules. No fatty acid needles. SCHLESINGER positive.

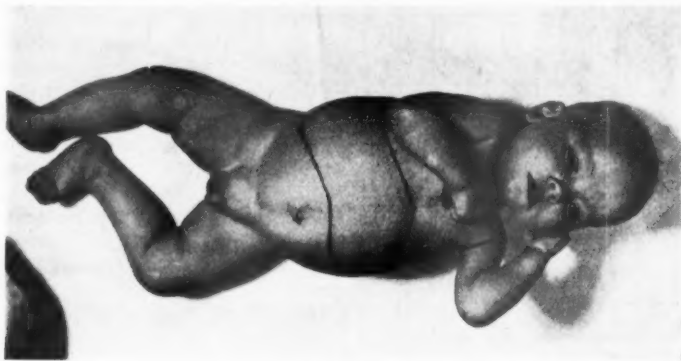


Fig. 1.

*Blood:* Hgb. 67 % (Authenrith). Rbc 4 200 000. Wbc 5 000. Differential count: Rod forms  $7\frac{2}{3}$  %. Segmented forms  $37\frac{1}{3}$  %. (Deviation to the left 17 %). Eosinophils  $1\frac{2}{3}$  %. Lymphocytes  $47\frac{1}{3}$  %. Monocytes  $5\frac{2}{3}$  %. Resistance of Rbc: Begins in 0.42 % NaCl with total hemolysis in 0.36 %. S. R. 50 mm. in one hour. WASSERMAN negative. MÜLLER BALLUNG reaction negative. MEINICKE reaction II negative. Ca content in the blood 14.2 %. P content 3.4 %. Meulengracht: 1:5. VAN DEN BERGH negative both direct and indirect. TAKATA's reaction showed no flocculation in any tube and was thus negative. Glycogen content according to PFLÜGER's method 4.2 mgr. % in the blood and 4.0 mgr. % in the serum. Cholesterin content of the serum 95 mgr. % (THEORELL-VIDSTRÖMS method).

The patient was placed on an ordinary mixed diet for a child.

He received 5 meals per day. During the stay in hospital the temperature was normal except for the last six days. The S. R. varied between 41 and 56 mm. in one hour. The general condition improved. He became more alert, more interested in what was going on around him and he learned to stand with support. His weight increased 700 grams in one month. The size of the liver also gradually increased so that after about one month it filled the greater portion of the abdomen. The lower border extended somewhat below the umbilicus and the right iliac crest. The circumference of the abdomen had increased from 51 to 57 cm. Except for the last few days, the stools were absolutely

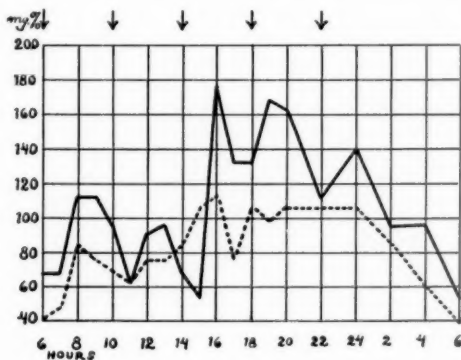


Fig. 2.

normal and the urine showed only traces of acetone bodies on a few occasions.

From the very beginning glycogenosis was suspected and a study of the carbohydrate metabolism, therefore, attracted great interest.

The fasting blood sugar value was always very low. The specimens were taken at 6 a. m. The estimation of the sugar was done according to HAGEDORN. Eight estimations gave the following results: 45, 35, 32, 40, 54, 42, 38, and 41 mgr. % (average 40.1 mgr. %).

Fig. 2 shows two 24-hour blood sugar curves obtained at an interval of about one week.

Although in the afternoon the one curve is higher, they are on the whole very similar. The blood sugar is normal during

the day, falls during the night, and is lowest at 6 a. m. (Meal time is designated by an arrow above the curves).

The day the liver puncture was done (see below) the patient fasted from the previous evening at 22 o'clock until 14 o'clock, and the hourly blood sugar values from 6 to 14 o'clock were: 41, 40, 40, 40, 48, 54, 62, 40, and 62 mgr. %. On another day, however, when the patient was given a night meal at 2 o'clock, the blood sugar was 120 mgr. % at 6 o'clock.

Thus the circumstance that the day figures are higher than the night ones would seem largely due to the patient getting food during the day.

The glucose tolerance was tested according to ELISABETH SVENSGAARD's method. After a  $5\frac{1}{2}$  to 6 hours fast the patient received 2 grams of glucose per kilo of body weight. This was given in 10 % aqueous solution directly into the stomach through a tube. The test was repeated about a week later. (Fig. 3.)

The curves are very high and long. SVENSGAARD's normal curve derived from 38 tests on 20 healthy nursing infants is indicated by a fine line. The normal values show a rather wide spread. According to SVENSGAARD, the elevation in blood sugar varies between 23 and 165 mgr. % (my curves vary between 158 and 104 mgr. %).

The time interval between the beginning of the experiment and the peak of the curve normally varies between 10 and 70 minutes (90 and 75 minutes on my curves). Finally the hyperglycemia occurs normally after 32 to 150 minutes (240 and 195 minutes on my curves). The patients glucose tolerance curves are thus not pathologically high but they reach their maximum peaks later than normal, and are abnormally long. They are very similar to the tolerance curves in severe diabetes mellitus.

The sugar curve after adrenalin injections is shown in Fig. 4.

0.1 mgr. adrenalin were injected at 12.30 and 14.30 o'clock (see arrows). The solid line is the patient's curve, the broken lines are those of two healthy children. The curve of the patient remains low all the time, and the slight slow elevations are probably not due to the adrenalin, the effect of which would be

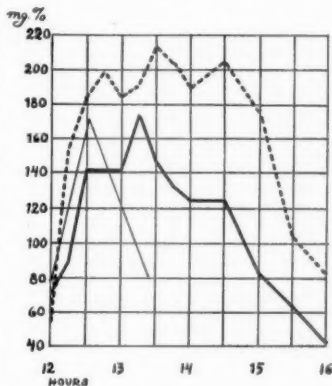


Fig. 3.

felt instantly. The curves of the controls are also completely different in type.

A liver puncture and a biopsy on a muscle of the right thigh were done in order to study the glycogen content of the liver and skeletal muscles. The glycogen content varies greatly during 24 hours and, in order to estimate it under certain conditions, the patient had to fast (sufficient water was always allowed) from 22 to 14 o'clock or altogether 16 hours. The object was to make the organism hungry for carbohydrates and use up as much liver glycogen as possible. Estimates were then made between 14 and 15 o'clock. According to animal experiments of HJ. HOLM-

GREN the periodic rhythm of glycogen content is lowest at this time. Under these conditions minimum values of glycogen content were expected. The liver puncture did not disturb the patient and several pieces of tissue about one-fourth the size of rice kernels were obtained for microscopic examination.

Fixation in absolute alcohol, stained with hematoxylin Best's carmine.  $\times 900$ . (Fig. 5.)

»Profuse quantities of glycogen which is present in all cells but in varying amounts. Some are full while others contain only a few globules. A large number of

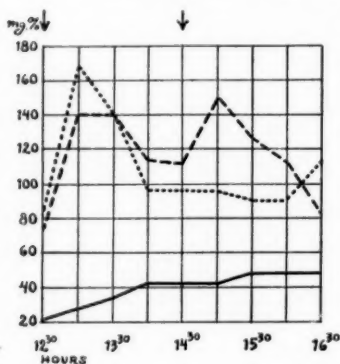


Fig. 4.

cells contain one large fat drop which flattens the nucleus against the periphery. The liver cells are normal but a few contain glycogen globules. In some areas the cells are disintegrated and the glycogen has assembled into large clumps (in the inferior portion of the picture). The liver cells around such a clump are usually clear and poor in glycogen. The picture is that of a glycogen-rich liver of pathological type. A number of cells are completely filled with fat.»

BaCl for 3 hours. Fixation in 10 % formalin.  $\times 900$ . (Fig. 6.)

»Strikingly large liver cells which narrow the blood capillaries between them. Thin bile capillaries empty of stainable contents. Very sparse secretory granules (initial stages of bile formation) usually situated in the end of the cell toward the bile capillary (bile pole).»

Muscle biopsy: »The picture shows profuse amounts of gly-

cogen which lies chiefly in the anisotropic segment. Also rather large numbers of glycogen globules in the endoplasm areas (around the nucleus). The muscle appears otherwise normal.»

(I am deeply indebted to Docent HJALMAR HOLMGREN for



Fig. 5.

the examination of these and the down mentioned liver sections.)

Table 1 shows the result of the chemical analysis of the glycogen in the excised muscle.

About one month after the patient had been admitted to hospital, a mild infection in the ward in which he lay gave

two children a slight pharyngitis and dyspepsia. The patient, however, became acutely ill with fever, vomiting and diarrhea and lost 900 grams in two days. On the second day he showed symptoms of bilateral pneumonia and died two days after begin-

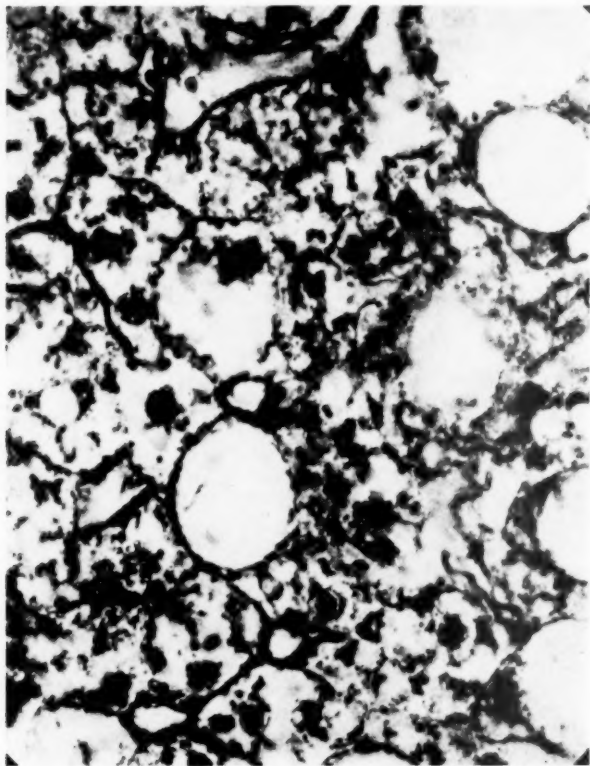


Fig. 6.

ning of the infection. This infection seemed to have a much more rapidly progressive course than pneumonias generally have in infants.

Autopsy was done 16 hours after death.

The abdomen revealed an extremely large liver weighing 1 450 grams (about the size of an adult liver). The enlargement was

uniform, the colour was a peculiar pale waxy yellow and the surface of the knife was covered with fat. (Fig. 7.)

The mesentery contained numerous hyperplastic lymph nodes with a somewhat speckled appearance. The spleen weighed 45 grams and had definitely enlarged follicles. The pancreas weighed 8 grams and was pale and firm. The kidneys weighed 130 grams together. They were very pale and somewhat doughy in consistency. The adrenals weighed 3 grams together and were microscopically not abnormal. The heart weighed 125 grams and appeared normal. The lungs showed bilateral pneumonia.



Fig. 7.

The meninges were normal. The brain was very hyperemic throughout with a marked border between cortex and medulla. The hypophysis was normal.

Microscopic examination: The tissues were stained with Best's carmine and hematoxylin.  $\times 900$  (Fig. 8). »The liver showed large fat droplets throughout and between these finer droplets of all sizes. Some of the liver cells were enormously distended by deposits of fat. The nuclei were pushed to the periphery in the form of thin plates. The cells not containing fat were rich in glycogen».

Kidneys: »The tubules in many places show very poor stain-

ing of the nuclei. This is especially true of the convoluted tubules which also are almost exclusively the site of a profuse glycogen infiltration. In the glomeruli, HENLE's loops and the collecting tubules there is practically no glycogen. Numerous

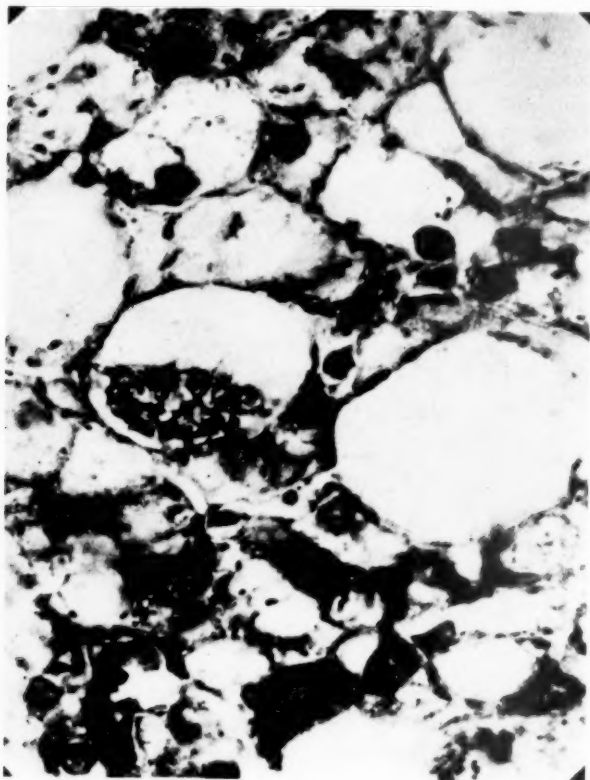


Fig. 8.

glomeruli show considerable contraction and increase in nuclei, probably secondary to the widespread lesions in the tubules. Nephrosis with marked glycogen infiltration of the convoluted tubules.»

Adrenals: »Show essentially a normal histological picture and are practically glycogen-free. Spleen: Some hyperplasia of the



pulp and increase in trabeculae. Pancreas: No obvious abnormality. Heart: Practically no glycogen. Hypophysis: No abnormality.» (Docent ÅKE LINDGREN).

Immediately after the autopsy the glycogen content of several of the organs was analysed according to PFLÜGER's method. The results are presented in Table I along with the figures of previous workers.

*Table I.*

Glycogen content in the fresh tissue.

	Liver	Kidney	Heart	Skeletal muscle	Brain
V. GIERKE . . .	10.48 %	6.53 %			
UNSHELM . . . .	14.2 %	0.81 %			
FAHER . . . . .	15.3 %	5.90 %			
HERTZ . . . . .	14.12 %	1.22 %	7.9 %	5.47 %	
The author . . .	19.2 %	1.40 %	2.0 %	9.7 % a. m. 6.1 % p. m.	0.2 %

In order to be able to evaluate these figures correctly, it is necessary to know the normal, which as far as I can ascertain has not been worked out exactly. Material from persons who have died rapidly without previous disease is not free from the error due to the glycogen being very rapidly broken down after death. Especially as far as the liver is concerned is it necessary to pay attention to the phase of periodic rhythm in which the organism finds itself at the time of death. The figures of POPPER and WOZASEK may be used as examples. In 18 adults who died sudden deaths unpreceded by illness, the glycogen content of the liver varied between 2.24 and 6.17 % and the kidneys in 14 instances between 0.29 and 0.69 %.

A comparison of the histological and chemical examination results in my case shows that the glycogen content in several of the organs was definitely pathologically elevated.

Of the 33 cases of glycogenosis which I have been able to find in the literature 20 were boys and 13 girls.

In most of these cases which may be regarded as glycogenosis there were no symptoms of this disease in any other members of the family. In a few cases, however, the disease has been definitely hereditary. EXCHAUQUET, for instance, describes 3 cases in siblings. UNSHELM's 2 cases were in brothers. WORSTER-DROUGHT states that one sibling of the patient died at 3 years of age of »enlargement of the liver and spleen». A sibling of the patient reported by SMITH and FLYNN died of pneumonia, but autopsy revealed an enormously enlarged liver, and these authors, therefore, assume that the two children had glycogenosis. Moreover, WARNER and LOND as well as KRACKOWER state that siblings of the patients they describe with glycogenosis had apparently died of the same disease. VON LOESCHKE reports that the father of his patient had lues and the father of SUNDAHL's had diabetes mellitus.

The most striking symptom is the extremely enlarged abdomen. Even in cases diagnosed in school age, it seems that the abdomen was already large in infancy. The enlargement is exclusively due to the size of the liver. This organ may extend up to the level of the nipples and down to the umbilicus or right iliac crest, thus filling the greater portion of the abdomen. The consistency of the liver is firm and the surface is smooth. The skin of the abdomen is smooth and tense. The vessels of the skin are usually not enlarged and no caput medusum has been described. In my case I tried to determine whether or not the subcutaneous vessels of the abdomen were distended, by photographing in ultra violet light, but I was unable to discover any abnormality.

Most children with glycogenosis have a head and a trunk which seem too large for the short extremities. The neck is short and thick, the chest is markedly expanded and the abdomen enlarged. The patient described by HARNAPPS, RAUH and ZELSON had, however, normal proportions except for the enlarged abdomen. Subcutaneous fat is usually well developed on the face and trunk but not on the arms and legs. The

musculature is flabby and weak, thus leading to deformities such as genu valgum. Anomalies of the body hair have also been described. UNSHELM's patient, who was 1 year and 8 months old, still had lanugo while alopecia was present in the cases described by VON GIERKE, WARNER and PARNAS.

General development of the body is usually considerably delayed. Children do not learn to sit or stand until after infancy and they do not walk before they are a couple of years old. (Two of SCHALL's cases walked at 3 years of age and ERBEN and KÜSTER's case at 3 1/2 years). Röntgen examination of the centers of ossification shows a delayed development in these areas. This is often only moderate in degree, for instance one to two years, but it may be still more delayed. SUNDAL's patient at 12 years of age showed the skeletal development of a child of 6 1/2 years. Usually the Röntgen films show a normal calcium content in the bones. In the case reported by KIMMELSTIEL and THOENE it was, however, decreased.

The psychical development, in contrast to the physical, is fully normal and in some instances the intelligence is even reported as above normal (VAN CREVELD, WORSTER-DROUGHT).

Most patients have a moderate anemia. The number of white blood corpuscles is often somewhat increased and there is usually a definite relative lymphocytosis. The blood picture was, however, normal in the cases reported by SCHALL, WARNER and LOND and WORSTER-DROUGHT. SUNDAL's patient had at 2 years of age a moderate anemia, leucocytosis and a relative lymphocytosis, but by 12 years of age the blood picture was normal. The S. R. was normal in VAN CREVELD's case, slightly elevated in HARNAPP's and markedly elevated in mine.

The Ca content of the blood is usually normal. The P content is also generally normal, but in some cases it has been low, perhaps because the patients have also had a mild rachitis (LOESCHKE, VAN CREVELD and SUNDAL). The chlorine content of the blood in SCHALL's, VAN CREVELD's and my cases was within normal limits.

The glycogen content of the blood is usually somewhat

elevated and, even if the leucocytosis is contributory, hyperglycogenemia must be reckoned in the disease picture. The same is true in regard to the blood cholesterol which is reported as being above 200 mgr. % in almost all cases. The highest values were obtained by RAUH and ZELSON (310, 415 and 395 mgr. % on different occasions), HARNAPP (408 mgr. %) and by KRAKOWER (394 mgr. %).

The basal metabolism has been examined in some cases, VAN CREVELD found it to be + 19 and + 27 % in his case (on the second occasion the child did not lie still). In HARNAPP's case the BMR was + 9 %. As the liver cells seem to be crowded with glycogen and sometimes also with fat, which ought to diminish the functioning capacity of the organ, one would expect the TAKATA reaction to be pathological. Particularly enough it has been entirely negative in VAN CREVELD's, HARNAPP's and in my case.

A characteristic feature of the disease is the disturbance of carbohydrate metabolism. The fasting blood sugar level is markedly lowered, lying as a rule between 40 and 60 mgr. %, and only occasionally reaching 90 mgr. % (UNSHELM, LOESCHKE, SUNDAL). The lowest fasting value reported is 19.5 mgr. % (SCHALL).

The blood sugar curve after administration of glycogen rises higher and returns to the initial value later than in healthy persons. Sometimes it is biphasic. The maximal figure is usually reached after 1—2 hours and the duration of the hyperglycemia is often 3—4 hours (EXCHAUQUET, HARNAPP).

Another important symptom of the disease is the usual absence of the rapid rise in the blood sugar level which is seen in healthy persons after an injection of adrenalin. However, in the cases described by RAUH and ZELSON and by HERTZ, injection of 0.3 mgr. adrenalin caused a hyperglycemia which lasted more than 3 hours; in HARNAPP's case 0.5 mgr. produced a hyperglycemia for about 2 hours, and, finally, an insignificant blood sugar elevation was obtained in the cases of VAN CREVELD, UNSHELM and SUNDAL.

Most authors who have tested out the effect of insulin on patients with glycogenosis have found a striking insulin sensitivity. For instance, LOESCHKE and VAN CREVELD obtained marked hypoglycemia after the injection of small doses of insulin. SUNDAL observed no effect from 2 international units given a girl 12 years of age, but he considered that the dose was too small. We did not investigate this matter as we considered it too dangerous for our very young patient.

Another of the characteristics of the disease is the tendency of these patients toward acetonuria. In some cases acetone bodies are constant in the urine while in others they are found only in morning specimens or after starvation. ERBEN and KÜSTER point out that in their case the acetone excretion rose from 24 o'clock to 7, receding until 12, and being absent again by 24 o'clock. Our case would seem to be one of the most resistant to acetonuria for there were only very insignificant amounts present after a 12-hour fast.

Aside from particularly low blood sugar values and acetonuria, hypoglycemic insults are unusual. LOESCHKE mentions, however, that his patient occasionally had convulsions in the night and once in a while Kussmaul breathing, both of which disappeared on the administration of sugar. UNSHELM and WORSTER-DROUGHT also point out that their patient sometimes had convulsions of hypoglycemic type. It is also very interesting that VAN CREVELD's and WORSTER-DROUGHT's patients suffered from acetonemic vomiting as well as glycogenosis.

The course and prognosis of the disease cannot be stated with any certainty, because the relatively few cases which are reported have not been followed over a long enough period. The earliest case (WORSTER-DROUGHT's) was that of a girl who was 23 years old on the occasion of the last report in 1933. She had had convulsions and periodic vomiting during infancy. She had developed slowly and at 10 years of age had the habitus typical of glycogenosis. At 15 years of age the liver had become somewhat smaller and at 23 it was normal in size. The onset of puberty was delayed until 17 years of age. At 23 the patient was of normal development and showed

only an acetonuria which, however, was not constant. The eldest of ELLIS' three cases was a boy of 18 years. He had an infantile habitus, the secondary sexual characters were poorly developed and the liver was still enlarged. During the immediately preceding years he had, however, been able to support himself as an office boy. ELLIS' second case, a sister of the boy just mentioned, and one of EXCHAQUET's patients were respectively 14 and 13 years of age. Their length and weight did not correspond fully with their age, but they were otherwise of normal development. All cases reported have been of normal intelligence. It would thus seem as if the prognosis in this disease would be rather good. However, most authors point out that their patients show a relatively low resistance to infections. This may be due to injury of the detoxifying function of the liver. All cases which have been autopsied have died of violently progressive lung affections except HERTZ' patient, who had an otitis and meningitis.

The most important signs of the disease are thus an *enlargement of the liver*, usually present from birth, a *low fasting blood sugar level* with an *abnormal sugar tolerance curve*, the *absence of effect of adrenalin* injections on the blood sugar level, marked *sensitivity to insulin* and *acetonuria*. If all of these symptoms are present, there is no doubt as to the diagnosis. There are, however, two types of enlargement of the liver in children, namely cirrhosis and fatty liver, which must be considered in the differential diagnosis.

SNAPPER has given an account of a 7 years old boy who had an enlarged liver from infancy and at the time of examination showed a low fasting blood sugar value, insulin sensitivity and a tendency to ketosis. A diagnostic laparotomy revealed a fatty liver. BJÖRUM, DEBRÉ and SÉMELAIGNE have described children who from birth have had considerably enlarged livers which at autopsy were shown to contain profuse amounts of fat. A symptom complex resembling glycogenosis and seen in children with a fatty liver has also been described by KRAMER, CRAYZEL and SALOMON, ELLIS, UNSHELM and others. In my opinion glycogenosis and fatty liver are very

closely related. The clinical and pathological pictures show no sharp dividing line and probably the etiology is also related.

In cirrhosis of the liver there is usually ascites, icterus and enlargement of the spleen. One or more of these symptoms may, however, be lacking and then it may be difficult to isolate the disease from glycogenosis. HARNAPP, for instance, has described an infant with enlarged liver, no icterus or splenomegaly, low fasting blood sugar, a not definitely pathological galactose tolerance curve and a normal blood sugar curve after the injection of adrenalin. Diagnostic laparotomy with excision of a small piece of liver revealed a cirrhosis of that organ.

Liver puncture is as far as I am aware a method of investigation which has not previously been used in cases of suspected glycogenosis. The pieces of liver thereby obtained are of course very small but still sufficiently large to give a conception of the histological structure of the organ. The procedure involves no great risk and would seem preferable to the diagnostic laparotomy with excision of a piece of liver as done by several workers.

The differential diagnostic difficulties in cases of enlarged liver in infants are illustrated by a case which we took care of here at the same time as the glycogenosis patient.

The case is that of a girl born  $\frac{3}{4}$  1937 and warded here from  $\frac{30}{8}$  to  $\frac{3}{12}$  1937 except for a few intervals. There was nothing of interest in the family history. The birth weight was 3 060 grams. The child had been fed on breast milk only. During the month before admission the mother had noticed that the abdomen was large but it had not seemed to increase in size. Otherwise there had been nothing the matter with the child. On account of the large abdomen the mother brought the child to our hospital where it was immediately admitted.

On admission the status was as follows:

Weight 7 140 grams. Length 66 cm. General body structure normal. Some pallor. Normal amount of subcutaneous tissue. Turgor and tonus not abnormal. *Skeleton*: Circumference of head and of breast 41 cm. each. Large fontanelle  $3 \times 3$  cm. No signs

of rachitis. Röntgen film of head showed nothing pathological. Röntgen film of hand and wrists revealed a skeleton development corresponding to the child's age. *Heart*: Normal boundaries. Clear tones. EKG: not pathological. *Lungs*: No abnormality. *Abdomen*: Considerably enlarged. Circumference at navel 44 cm. No sign of ascites. *Liver tremendously enlarged*. Upper percussable border at the nipple level and lower boundary one finger breadth above the umbilicus and down to the right iliac spine. Con-

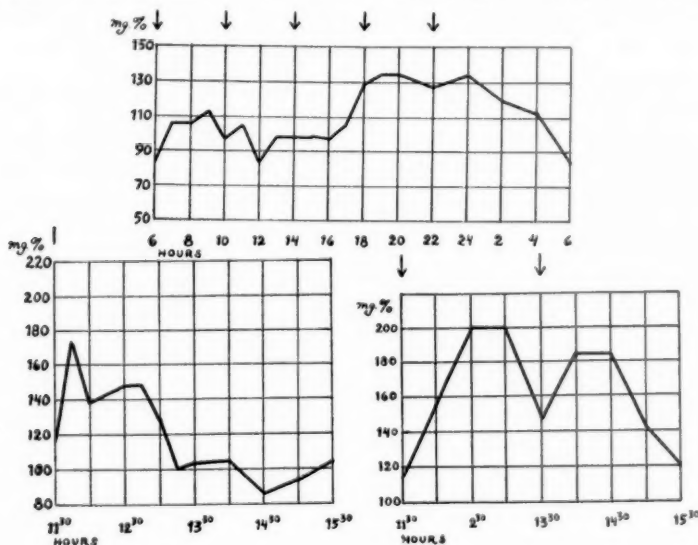


Fig. 9.

sistency firm. A protrusion, the size of a large hen's egg, to the left of the midline. Surface otherwise smooth. Spleen not palpable. *Nervous system*: Nothing pathological. *Oral cavity and pharynx*: No abnormality.

Urine and faeces normal. S. R. 11 mm. in one hour. *Blood*: Hgb. 57 %. Rbc. 3 000 000. Wbc. 8 400. Differential: Rod forms 0. Segmented forms 30  $\frac{2}{3}$  %. Eosinophils 2 %. Lymphocytes 62  $\frac{1}{3}$  %. Monocytes 5 %. Resistance of Rbc.: 0.44 % NaCl produces beginning and 0.30 % total hemolysis. WASSERMAN negative. MÜLLER Ballung Reaction negative. MEINICKE Clearing Reaction II negative. Blood calcium 10.5 mgr. %. Blood phosphorous 5.9 mgr. %. Blood glycogen 2 mgr. %. Blood cholesterolin



123 mgr. %. VAN DEN BERGH direct and indirect negative. MEULENGRACHT 1:6. TAKATAS Reaction: No precipitation in any tube.

Blood sugar fasting value: 100, 96, 108, 125, 106, 84, 92, 103, 131, 74, 88 mgr. % (average 100.6 mgr. %).

Figure 9 shows the blood sugar curve for 24 hours, the glucose tolerance curve and the blood sugar curve after injections of adrenalin.

All of these curves reveal fully normal conditions.

Liver puncture and biopsy of the skeletal musculature was done under the same conditions as in the case of the glycogenosis patient. Histological examination of the liver showed »Profuse amounts of glycogen in all cells and large quantities of fat globules. Compression of blood capillaries. Bile capillaries small and collapsed. Nuclei normal in appearance. The liver contains a large amount of glycogen. On account of the small size of the specimen it is not possible to determine whether this quantity is pathological.» Histological examination of the muscle showed that it was normal for the age of the child. No certain increase in glycogen could be demonstrated. Chemical analysis of the muscle gave a glycogen content of 1.5 %.

While in hospital the patient felt very well, developed normally and gained 1 250 grams in 3 months. The circumference of the abdomen increased from 44 to 47 cm., but the size of the liver remained about the same. A number of the tests mentioned above were repeated and gave about the same results as on admission.

This is thus the case of a 6 months old breast fed infant which had developed normally both physically and psychically. Except for a considerably enlarged liver there was nothing abnormal to be found.

A similar case has been described by HARNAPP. Excision of a piece of liver from a 4 months old child showed a high glycogen content in the cells and HARNAPP came to the conclusion that it was a question of glycogenosis. In my opinion this is unjustifiable as long as it is not known how much glycogen the liver normally contains at different times of the day. Possibly in HARNAPP's and in our case one may suspect a glycogenosis. Perhaps most of the symptoms which are typical for glycogenosis have not yet had time to develop in these very young patients.

Autopsy has been done on most fatal cases of glycogenosis. The following is a brief summary of the chief findings.

*Liver:* Considerable increase in weight reported by different authors: von GIERKE 2 000 grams (8 years), UNSHELM 1 600 grams (1 1/2 years), KRAKOWER 1 213 grams (1 year) and 705 grams (5 1/2 years), PUTSCHAR 240 grams (4 1/2 years). Considerable deposit of glycogen in the liver cells in the form of small droplets with the cells in most cases intact. Extra and intracellular fatty infiltration. Very little or no increase in connective tissue. *Kidneys:* Enlarged (most in von GIERKE's case where they weighed 245 grams together). Glomeruli generally intact. In most cases large deposits of glycogen in convoluted tubules and HENLE's loops, in other cases mostly in the collecting tubules (UNSHELM).

*Adrenals:* Usually not abnormal. In von GIERKE's one case they were atrophic and in FABER's case there were hemorrhages into the medulla. *Pancreas:* Usually no abnormality. In one case, however, UNSHELM found besides normal pancreatic islets »einige Inseln, die vergrössert und von länglich ovaler Gestalt sind und wie aufgelockert erscheinen. Der Verband ihrer Epithelen ist aufgehoben, die Zellen liegen mit einem verhältnismässig schmalen, hellroten, abgerundeten Protoplasma in unregelmässigen Haufen zusammen. Die Zellkern ist kleiner und dunkler als normal.« In his case FABER found signs of inflammation in the pancreas and observed that the islets in the head of the gland were more sparse and smaller than normal, while those in the tail were larger than normal.

*Brain:* UNSHELM's case showed large amounts of glycogen in the medulla and in the central ganglia with very little in the cortex. In most of the other cases the brain was not examined. Hypophysis: No abnormality. *Striated muscle:* PUTSCHAR's case had moderate deposits of glycogen and UNSHELM's enormous amounts, WOLF's case considerable quantities and great injury to the muscles of the tongue.

Table 1 gives the quantity of glycogen found by different authors in the organs. Several workers believe that after

death the glycogen breaks down more slowly in cases of glycogenosis than normally. UNSHELM kept a piece of liver in the ice box 7 days after death, and during this period the glycogen content fell only from 14.20 to 13.67 %. In HERTZ' case the liver contained 4.12 % glycogen on the 12th day after death and 3.0 % after five more days in the ice box. The same author found, however, that if the ground-up organ was kept at 37° in a weak buffer solution (Ph 6.9—6.5) the glycogen content fell 37 % in 24 hours and 97 % in 48 hours. In one case van CREVELD showed that the glycogen content in the cardiac muscle fell from 7.86 to 6.74 % during 48 hours in the incubator. In our case a piece of liver and of skeletal muscle were kept in a closed vessel for 8 days in an incubator. During this period the glycogen content in the liver fell from 19.20 to 0.10 % and in the muscle from 6.10 % to 0.04 %.

The pathogenesis of the disease has been very much discussed. Investigations of JUNKERSDORF and others show that dogs fed a high carbohydrate diet develop enlarged glycogen-rich livers and a low fasting blood sugar. It would, therefore, seem possible that an unsuitable diet could play some part in the etiology. The disease, however, occurs in breast-fed as well as bottle-fed infants, and excessive administration of carbohydrates has not been demonstrated in any case.

Another conceivable explanation as to the origin of the disease would be that the glycogen in such cases can be broken down only with great difficulty either because the chemical structure of the glycogen is not as usual or because it is tied to some other substance such as protein. An experiment of UNSHELM provides evidence however against this theory. He mixed ground-up liver from a child who had died of glycogenosis with a very glycogen-poor liver from a patient with another disease. It turned out that after 4 days in the ice box,  $\frac{2}{3}$  of the glycogen in the mixture was broken down, while the glycogen in the liver of the glycogenosis patient only decreased from 14.20 to 13.67 % during 7 days in the same ice box.

Diastase is present in sufficient quantities in both the

blood (LOESCHKE, VON CREVELD and others) and urine in these cases (UNSHELM, RAUH, and ZELSON and others). Thus although there is a profuse quantity of glycogen which can be broken down and also sufficient ferment to do it, still no particular reaction sets in. VON GIERKE assumed that the liver had remained in a foetal condition. For in the foetus, liver glycogen is broken down very slowly. Another conceivable explanation is a disturbance of metabolism. Probably glycogen during its breakdown unites very temporarily with phosphor and disturbances of this chemical process could delay the breakdown. There is, however, no direct support for this theory of the pathogenesis of glycogenosis.

Certainly the disease depends on a congenital disturbance of carbohydrate metabolism, but the deeper cause is unknown. It seems natural, however, to assume a disturbance of internal secretion. A discussion of the possibilities involved in this field would be altogether too long, but a few points may be of interest.

The low blood sugar values for instance point in the direction of a hyperinsulinism. Most of the autopsied cases, including ours, have shown no pathological lesions in the pancreas (for the autopsy findings of UNSHELM and FABER see above). The case described by WAGNER and PARNAS turned gradually into a diabetes mellitus, which of course suggests to some extent an etiological relation between glycogenosis and the pancreas. However, the clinical picture does not fit in with a hyperinsulinism. In such a case the liver is usually normal or only slightly enlarged, and there are hypoglycemic symptoms, such as hunger, sweating etc. Furthermore, patients with hyperinsulinism usually react to adrenalin and do not have spontaneous acetonuria. It is also not probable that an organism which is receiving an increased production of insulin would show an abnormally high and long glucose tolerance curve or a marked sensitivity to even very small doses of insulin. Most authors have cast aside the idea of hyperinsulinism as the cause of the disease.

In ERBEN and KÜSTER's case the röntgen examination

showed that the sella turcica was long and shallow. Other cases have not revealed anything abnormal on either röntgenological or post mortem examination of the hypophysis. A number of animal experiments indicate that there is some connection between the hypophysis and the carbohydrate content of the liver. FLUCH, GREINER, LOEWI and others showed that perfusion of the liver of cold-blooded animals which had been deprived of the anterior lobe of the hypophysis some time before death, revealed a definite inhibition in the passage of sugar into the perfusion fluid when compared with the findings in control experiments. This finding was the same even after adding adrenalin to the perfusion fluid. SHAPIRO and PINCUS, among others, have shown that hypophysectomy gives one of the symptoms characteristic of glycogenosis, namely a low blood sugar. They extirpated the hypophyses of rats which then became hypoglycemic and died within a short time. Interesting in this connection are the experiments of MIYAUCHI and FLEISCHHAUER among others. They have shown that persons who have died of a brain disease (tumour, inflammatory process or traumatic injury etc.) have a glycogen-rich liver, which thus suggests that liver glycogen is under central regulation.

In most cases, as has already been mentioned, the adrenals have been normal. There are, however, several signs suggesting that the adrenals play a part in the etiology. Thus for instance, it is well known (MAGNUSSON and others) that in adrenal hemorrhage the blood sugar fasting value falls very low while the blood sugar curve after injection of adrenalin becomes abnormal. Experiments on dogs have also shown that animals from which the adrenals have been removed have low blood sugar values, that they react strongly to injections of insulin, that they have a liver poor in glycogen and that they are very sensitive to infections. VIALE has shown that in animals from whom the adrenals have been removed, the tissue glycogen disappears after death much more slowly than in control animals, which is also the case in glycogenosis.

On account of the uncertainty of the etiology of the disease, attempts at treatment have been very groping. Small and frequent, highcarbohydrate meals have been given palliatively to keep the blood sugar up at a normal level. Röntgen radiation of the liver and hormone preparations of different types have also been tried but with very unencouraging results.

### Summary.

Description of a case of glycogenosis in a boy barely one year old. The signs characteristic of this disease, especially enlargement of the liver and disturbance of carbohydrate metabolism, were present to a striking degree. In addition to the usual examinations in cases of glycogenosis liver puncture was done and provided valuable information. The patient in question died and was autopsied, and the gross and microscopic findings were typical of glycogenosis. Chemical analysis of a number of organs showed that they were rich in glycogen 16 hours after death. On account of the lack of normal standards, it is, however, impossible to be certain whether the glycogen content was pathologically elevated. The microscopic and chemical findings together do, however, strongly suggest that such was the case.

A further case is described with tremendous enlargement of the liver in an infant of about 6 months. Aside from the large liver, nothing pathological could be found. It is suspected that this patient also suffered from glycogenosis, and that most of the symptoms had not yet come to light on account of the age.

The earlier cases of glycogenosis in the literature are reviewed and a summary is given of the symptoms, course, differential diagnosis, pathogenesis and etiology.

## References:

- G. BISCHOFF: Zum Klinischen Bild der Glykogen-Speicherungs Krankheit (Glykogenose) Zeitschr. f. Kinderheilk. 52: 1932. P. 722. — A. BJÖRUM: The Occurrence of Fatty Liver in Families 6: 1926. P. 225. — E. W. BRIAN, A. J. SCHECHTER, E. L. PERSONS: Unusual Glycogen Storage in a case of Diabetes mellitus. Arch. of Int. Med. 59: 1937. P. 178. — S. VAN CREVELD: Chronische hepatogene Hypoglykämie im Kindesalter. Zeitschr. f. Kinderheilk. 52: 1932. P. 297. —: Investigations on Glycogen Disease. Arch. of Disease in Childhood. 9: 1934. P. 9. — R. W. B. ELLIS: Hepatomegalia Glycogenica. Proc. Roy. Soc. Med. 28: 1934—35. P. 1180. — F. ERBEN, F. KÜSTER: Glykogenspeicherkrankheit. Zeitschr. f. Kinderh. 58: 1936. P. 178. — L. EXCHAQUET: Infantilisme Hépatique familial. Arch. Med. Enfant. 34: 1931. P. 656. — V. FABER: Über die Glykogenkrankheit. Frankf. Zeitschr. f. Pathol. 47: 1934—35. P. 443. — V. FABER, V. VENDÉG: Vergleichende Untersuchungen am Leberglykogen eines glykogenkranken Säuglings und an normaler Tiere. Zeitschr. f. gesamt. experim. Med. 97: 1935—36. P. 86. — B. M. FLEISCHHAUER: Morphologische Untersuchungen über das Leberglykogen und die Beziehungen zwischen Glykogen und Fett in der menschlichen Leber. Inaugural-Dissertation. Buchdruckerei: JOSEF LENZEN, Alsdorf. — M. FLUCH, H. GREINER, O. LOEWI: Hypophysenvorderlappen und Glykogenolyse. Klin. Wochenschr. 1934. P. 883. — E. v. GIERKE: Hepato-Nephromegalia glycogenica. Beitr. z. Pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 82: 1929. P. 497. — G. O. HARNAPP: Zur Klinik der Hepatomegalien mit Kohlehydratstoffwechselstörungen. Monatschr. f. Kinderh. 69: 1936. P. 169. — W. HERTZ: Der postmortale Glykogenschwund in der Leber von menschlichen Neugeborenen und Feten. Zeitschr. f. Kinderh. 55: 1933. P. 410. —: Stoffwechseluntersuchungen bei Glykogenspeicherkrankheit. Zeitschr. f. Kinderh. 55: 1933. P. 588. —: Speicherkrankheit im Kindesalter. Arch. f. Kinderheilk. 104: 1935. P. 106. —: Untersuchungen über den vitalen und postmortalen Kohlehydratstoffwechsel bei Glykogenose und gestörter Schilddrüsentätigkeit. Zeitschr. f. Kinderheilk. 58: 1936. P. 259. — W. HERTZ, E. JECKELN: Glykogenspeicherkrankheit unter dem klinischen Bilde des Myxödems. Zeitschr. f. Kinderheilk. 58: 1936. P. 247. K. H. HILDEBRAND: Glykogenspeicherkrankheit und Hypophyse. Münch. Med. Wochenschr. 82: 1935. P. 694. — TH. H. HODGESSION: Liver glycogenose. The Biochemie J. 30: 1936. P. 542. — HJ. HOLMGREN: Beitrag zum Kenntnis von der Leberfunktion. Zeitschr. f. mikr.-anat. Forschung. 24: 1931. P. 632. — P. JUNKERSDORF: Glykogenspeicherung und Glykogenspeicherungs Krankheit. Klin. Wochenschr. 12: 1933. P. 899. — P. KIMMELSTIEL: Über Glykogenose. Beitr. z. Pathol. Anat. u. z. allg. Pathol. 91: 1933. P. 1. — C. KRAKOWER: The lipid Factor in Glycogen storage disease. The J. of. Pediatr. 9: 1936. P. 728. — J. H. MAGNUSSON: Zur 34—38288. Acta paediatrica. Vol. XX.

Kenntnis der Blutzuckerregulation bei akuter Nebenniereninsuffizienz bei Kindern. *Acta Paediatrica* 15: 1933—34. P. 153. — K. MIYAUCHI: Untersuchungen über die Menge und Verteilung des Leberglykogens. *Frankf. Zeitschr. f. Pathol.* 18: 1916. P. 447. — A. E. NAISH, T. E. GUMBERT: V. GIERKE'S Disease associated with amylorrhoea. *Brit. Med. J.* 1: 1936. P. 360. — M. PFAUNDLER, Hepatischer Infantilismus? *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 41: 1926. P. 78. — H. POPPER, O. WOZASEK: Zur Kenntnis des Glykogengehaltes der Leichenleber. *Wiener Med. Wochenschr.* 79: 1929. P. 456. — W. PUTSCHAR: Über angeborene Glykogenspeicherkrankheit des Herzens-Thesaurismosis glycogenica. *Beitr. z. Pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 90: 1932—33. — L. RAUH, C. ZELSON: Disturbance in Glycogen Metabolism with Hepatomegaly. *Am. J. of Dis. of Childr.* 47: 1934. P. 808. — L. SCHALL: 3 Fälle Glykogenspeicherkrankheit. *Münch. Med. Wochenschr.* 79: 1932. P. 2078. — G. B. SMITH, P. LOND, E. O. FLYNN: Familial Hepatomegaly of uncertain Pathology. *The Lancet* 224: 1933. P. 297. — A. SUNDAL: Glykogenosis (V. GIERKE'S Krankheit). *Acta Paediatrica* 19: 1936. P. 80. — E. SVENSGAARD: Blood sugar in normal and sick children. *Acta Paediatrica* 12: 1931—32. Suppl. — F. THOENES: Zur Frage des »hepatischen Infantilismus« *Zeitschr. f. Kinderheilk.* 48: 1930. P. 515. — E. UNSHELM: Die Glykogenkrankheit. *Jahrb. f. Kinderheilk.* 137: 1932. P. 257. — —: Über die Glykogenkrankheit. *Deutsch. Med. Wochenschr.* 60: 1934. P. 633. — G. VIALE: Die Bedeutung der Nebennierenrinde für den Stoffwechsel der Kohlehydrate. *Klin. Wochenschr.* 1922. P. 467. — R. L. WILDER: A Case of Hepatonephromegalia Glycogenica. — VON GIERKE'S Glycogen storage disease. *The J. of Pediatr.* 7: 1935. P. 214. — K. WOLFF: Beitrag zur Morphologi und Chemie der Glykogenspeicherkrankheit. *Beitr. z. Pathol. Anat. u. z. allg. Pathol.* 97: 1936. P. 389. — WORSTER-DROUGHT: Hepatomegalia verbunden mit dauernder Ketourie. *Münch. Med. Wochenschr.* 80: 1933. P. 765.



## Beitrag zur Therapie schwerster Pneumonien im Säuglingsalter.

Von

Dr. S. WOLFF, Kinderarzt in Eisenach.

Während in früheren Statistiken der Säuglingsmortalität die Ernährungsstörungen mit an erster Stelle standen, tritt ihre Gefahr heute ganz wesentlich zurück. Den Arbeiten besonders von CZERNY und FINKELSTEIN ist es zu danken, dass heute auch schwere Ernährungsstörungen im Säuglingsalter den Kinderarzt nicht mehr erschrecken, ihn jedenfalls mit erprobtem Rüstzeug gewappnet treffen. Ja, man kann eigentlich sagen, dass, wenn ein ernährungsgestörter Säugling überhaupt noch einigermaßen reaktionsfähig in unsere Behandlung kommt, wir ihn mit fast 100 % Sicherheit durchbringen können.

Ganz anders steht es mit der Pneumonie. Die Pneumonie im Säuglingsalter war und ist ein Schreckgespenst, und den Platz, den früher die Ernährungsstörungen in der Statistik der Säuglingsmortalität eingenommen haben, nimmt heute die Pneumonie ein. Gewiss — es gibt Pneumonien im Säuglingsalter, die wir mit Optochin kupieren können; die seit Jahrzehnten geübt und neuerdings von DECKWITZ wieder besonders betonte Freiluftbehandlung hilft über manche schwere Stunde hinweg; die hydrotherapeutischen Massnahmen tun vielleicht auch manchmal das ihrige; und die so häufige Herzinsuffizienz können wir insbesondere mit der *viel zu selten angewandten und vom Säugling besonders gut vertragenen intravenösen Strophanthininjektion* meistern. Aber jeder Erfahrene wird aus sei-

ner Beobachtung sich einer ganzen Anzahl von Fällen sofort erinnern, in denen all das versagte und die Kinder trotz Aufbietung aller Massnahmen und bester Pflege zugrunde gingen.

Es sind das manchmal rhachitische, manchmal aber auch sonst kräftige Kinder, die von Anfang an ein blass-bläuliches Aussehen zeigen, und bei denen man eigentlich über beiden Lungen, wo man auch hinhört, Bronchialatmen und Knistern auskultieren kann.

Man hat sich immer wieder bemüht, die Kinder- und Säuglingspneumonien in ihren Besonderheiten gegenüber den Pneumonien Erwachsener zu erforschen und sie in Gruppen einzuteilen. Die Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde<sup>1</sup> hat sich 1928 damit besonders eingehend beschäftigt. Aber alle diese Einteilungen befriedigen nicht recht, weil sich lebendiges Geschehen eben nicht in Gruppen einrubrizieren lässt. Und vor allen Dingen: für die Therapie, die ja doch die Hauptsache ist, haben all diese Einteilungen wenig Wert.

Deshalb möchte ich auch nicht mit Sicherheit sagen, zu welcher der vielen Gruppen ich die Kinder rechnen möchte, bei denen mir eine neue Therapie lebensrettend erscheint. Es sind eben schwerste Pneumonien, — sie ähneln der *asphyktophilen* Form L. F. MEYERS<sup>1</sup> — bei denen die Kinder von Anfang an cyanotisch sind, trotz Freiluft, Senfwickeln, Bädern und Kreislaufmitteln immer cyanotischer werden und nach einigen Tagen trotz guter Herztätigkeit sterben. Diese schwere Cyanose ist es, die von Anfang an so lebensbedrohend erscheint. Sie ist — selbstverständlich bei gutem Herzen — dadurch bedingt, dass das Blut in der pneumonischen Lunge nicht arterialisiert werden kann (DUKEN<sup>1</sup>). Daran, an dieser mangelhaften Arterialisierung des Blutes sterben diese Kinder.

Wenn man sich das ruhig und einfach überlegt, dann muss man sich sagen, dass es ebenso sinnlos ist, diesen Kindern mit gutem Kreislauf und gutem Herzen Kreislauf- und Herzmittel zu geben, wie es wirkungslos ist und sein muss, bei ihnen das Atmungszentrum etwa durch Lobelin anzuregen. Denn die

<sup>1</sup> S. »Verhandlungen« Verlag F. C. W. Vogel-Leipzig 1928.

Atmung ist ja schon infolge des Kohlensäurereizes auf das Atmungszentrum angeregt und beschleunigt.

ALBRECHT PEIPER<sup>1</sup> hat jüngst in einer interessanten Arbeit auf ein prognostisch wichtiges Zeichen hingewiesen, das bei schwersten Pneumonien zu beobachten ist: eine zunächst fast unmerkliche Mitbewegung des Unterkiefers bei jeder Einatmung. PEIPER hat noch kein Kind diesen Zustand, den er auf *zunehmende Sauerstoffverarmung* zurückführt und der in extremen Graden als Schnappatmung auftritt, überleben sehen.

Seit langen Jahren hatte ich immer das Gefühl bei diesen Kindern, dass man sie am Leben erhalten könnte, wenn es gelänge, 1—2 Tage zu gewinnen, damit die Pneumonie selbst heilen könnte, dass es nur nötig wäre, die schwere Cyanose zu beseitigen, das Blut mit Sauerstoff zu laden, zu arterialisieren. Das gelingt hin und wieder mit Sauerstoffinhalationen. Aber bei der oberflächlichen Atmung muss man schon recht lange Sauerstoff inhalieren lassen, wenn man eine Wirkung erzielen und eine rosige Färbung sehen will. Sauerstoffinhalationen haben auch sonst manche Nachteile: sie sind teuer, besonders wenn sich die Erkrankung länger hinzieht und man das Kind dauernd unter Sauerstoff haben muss; die Sauerstoffapparate sind meist gerade dann nicht in Ordnung, wenn man sie am nötigsten braucht, und im Privathaushalt in kleineren Städten oder auf dem Lande sind sie garnicht zu beschaffen und die Bomben, wenn sie leer sind, nicht auszuwechseln; schliesslich lassen sich die Kinder diese Apparate höchst ungern gefallen. Selbst junge Säuglinge werden sehr unruhig, wenn die Maske auch nur in die Nähe des Gesichtes gelegt, geschweige denn, wenn sie über das Gesichtchen gehalten wird. Legt man die Maske nur in die Nähe des Gesichtes, so muss man den Sauerstoff schon in starkem Strom herauslassen, um die nötige Menge zuzuführen; durch das Geräusch wird das Kind wieder beunruhigt. Will man aber, dass die Maske über das Gesichtchen gehalten wird, dann ist eben ständig eine Person für diese Bedienung notwendig. Das

<sup>1</sup> Zentrale Atemstörungen jenseits der Säuglingszeit. Kinderarztl. Pr. 1937. H. 8. 321—322.

geht kaum in einer grossen Klinik, ganz sicher nicht im einfachen Privathaushalt.

Wenn man alle diese Schwierigkeiten kennt und mit ihnen jahrzehntelang gekämpft hat, wird man es begrüssen, ein Mittel zu haben, das nach meinen Erfahrungen — zwar nur an 2 Fällen, die aber ganz ungewöhnlich schwer und eigentlich hoffnungslos waren, — schlagartig und für viele Stunden die Cyanose beseitigt: es handelt sich um das *Katalysin* »Henning«.

Schon früher wurden Zustände, bei denen die »innere Sauerstoffatmung« gehemmt war, mit Methylenblau behandelt. Diese Anwendung des Methylenblaus in solchen Fällen geht auf Versuche zurück, die EHRLICH 1885 anstellte, um den Sauerstoffbedarf des Organismus festzustellen. Methylenblau ist, wie VON DEN VELDEN<sup>1</sup> schreibt, ein sehr interessanter Aktivator, der jedoch nach den Mitteilungen von SCHLUNGBAUM<sup>2</sup> nicht ganz ungefährlich ist, mit dem aber VON DEN VELDEN in Fällen schwerer kardialer Cyanose, Lungenoedem, Bronchopneumonie usw. überraschend günstige Ergebnisse hatte.

Verwandt mit Methylenblau, jedoch ohne dessen toxische Nebenwirkungen, ist das den wirksamen Bestandteil des Katalysin bildende *Thionin*. Es unterscheidet sich vom Methylenblau durch sein um 50 Millivolt höheres Redoxpotential, das ein Mass für die katalytische = sauerstoffübertragende Kraft des Systems ist.

Das Katalysin übernimmt also in *stärkerem* Masse als Methylenblau, von dem nach VON DEN VELDEN nur das Methylenblau »Nordmark« in Frage kommt, anstelle von vergifteten Zellkatalysatoren die Katalyse der zellulären Oxydationsprozesse, die dadurch wieder normal verlaufen können.

Auf Grund dieser Eigenschaften ist es angebracht bei Kohlenoxyd- und Narkosevergiftung, Asthma cardiale, Herzinsuffizienz und *unvollständiger Arterialisierung des Blutes durch Einengung der Lungenoberfläche*, also auch bei Pneumonie.

Da aus der Literatur hervorgeht, dass das Mittel auch bei

<sup>1</sup> D. M. W. 1935 No. 41 S. 1634.

<sup>2</sup> D. M. W. 1935 No. 24 S. 945.

der Behandlung Erwachsener nur wenig, in der Kinderheilkunde überhaupt nicht angewandt wird, halte ich mich für verpflichtet, an Hand meiner Beobachtungen darauf hinzuweisen, dass wir hier eine wirklich lebensrettende und darum *wertvolle* Bereicherung des Arzneischatzes vor uns haben.

1. Renate St., 11 Mon., kräftig und in gutem Ernährungszustande, hatte mit 8 und 9 Mon. einige Tage asthmatische Anfälle. Anfang Januar 1937 erkrankte sie wieder mit diesmal schwerem und sich hinziehendem Asthma und Keuchhusten, die sich wechselweise verschlechternd beeinflussten. Dazu kam am 22. I. eine Bronchopneumonie auf beiden Lungen. Das Kind machte sofort einen schwerkranken Eindruck und war tief cyanotisch, am 24. I. trotz aller angewandten Massnahmen am ganzen Körper nicht nur blau sondern violett. Es war apathisch, nahm keinerlei Nahrung zu sich und machte trotz des guten Pulses einen moribunden Eindruck.

Da erinnerte ich mich der Arbeiten über Katalysin, die ich vor längerer Zeit gelesen hatte und der Probesendung, die ich besass, und injizierte dem Kinde intravenös 10,0.

Noch *während* der langsam vorgenommenen Injektion wurde das Kind rosig, setzte sich danach auf, lachte und nahm gierig Nahrung, wurde auch bei einem Hustenanfall nicht mehr blau oder asphyktisch wie sonst. Die Wirkung hielt 24 Stunden an.

Jetzt war das Kind nicht nur blauviolett, sondern sah nach einem Hustenanfall, als es im Bettchen zurücksank, aus, wie ein Neugeborenes mit weissem Scheintod; die Atmung setzte zeitweise aus. Sofort wurden wieder 10,0 Katalysin intravenös injiziert, und wieder war die Wirkung die gleiche wie am Tage vorher.

Am 26. und 27. I. jeweils nach 24 Stunden liess die Wirkung nach, das Kind wurde wieder dunkler, und jedesmal brachten jetzt je 5,0 Katalysin einen völligen Umschwung. Vom 28. I. an war keine Injektion mehr nötig, da nunmehr die Pneumonie heilte.

2. Sonja Sch., 10 Mon., schwer rhachitisch, untergewichtig und unzureichend ernährt, erkrankte am 24. V. 37 an einer schweren ausgebreiteten Bronchopneumonie. Schon an diesem Tage war die Bewegung des Unterkiefers beim Einatmen zu beobachten. Am 26. V. schwere Cyanose, die auch trotz Senfpackungen und Bluttransfusion am 27. V. sich immer mehr verstärkt. Am 28. V. völlig apathisch und dunkelblau. Daher 5,0 Katalysin intravenös. Sofort ist das Kind rosig, lächelt, setzt sich im Wagen auf und trinkt.

Am 29., 30. und 31. V. mussten die Injektionen wiederholt werden, da die Cyanose sich wieder einstellte. Am 31. V. waren sogar, da die Wirkung nur 10 Stunden anhielt, 2 Injektionen erforderlich. Danach trat Heilung ein.

Ich glaube, dass die Fälle für sich sprechen. Ich kann die Wirkung der Injektionen nur vergleichen mit der Wirkung einer Insulin-Injektion bei beginnendem Coma diabet. Genau so überwältigend war es, wenn die Kinder, die sterbend aussahen, z. T. noch während der langsam ausgeführten Injektion rosig wurden, die Augen aufschlugen und lächelten.

Das Katalysin ist also *kein* Heilmittel gegen die Pneumonie. Es ist aber *dennoch ein lebensrettendes Heilmittel bei Pneumonien* und zwar auch bei besonders schweren Pneumonien im Säuglingsalter dadurch, dass es uns ermöglicht, die Wirkung der Arterialisierung des Blutes, die durch die Pneumonie gehindert wird, so lange zu ersetzen, bis die Pneumonie geheilt ist und die Lungen wieder ihre Funktion übernehmen. Natürlich wird man daneben bei Nachlassen der Herzkraft Strophanthin, bei Versagen des Kreislaufs Sympatol oder dergl. geben. *Die Indikation für Katalysin ist die starke nicht durch Versagen von Herz und Kreislauf verursachte Cyanose.* Diese beseitigt sie auf bequeme Weise für 10—24 Stunden und zwar umgehend und ohne jede Gefahr. Man gewinnt dadurch Zeit für die Spontanheilung der Pneumonie, und mit diesem Zeitgewinn ist eben alles gewonnen. Besonders wichtig ist es auch, dass man den Effekt der dauernden, umständlichen, teuren und garnicht überall durchführbaren Sauerstoffinhalation durch *eine* Injektion für viele Stunden erzielen kann. Es ist das eben etwas ganz Neues, ein ganz neuer Angriffspunkt in der Pneumonietherapie, und deshalb verpflichten die Erfahrungen, so misslich es auch sein mag, an Hand von nur 2 Fällen über eine neue Therapie zu berichten, zur Bekanntgabe dieser Behandlung. Ich zweifle nicht daran, dass Nachprüfungen in *geeigneten* Fällen bestätigen werden, dass wir im Katalysin ein Mittel zur Pneumoniebehandlung besitzen, das uns manches Menschenleben erhalten hilft.

Nach Niederschrift dieser Arbeit hatte ich noch vier Mal Gelegenheit, diese Therapie durchzuführen. Es handelte sich um einen 7-jährigen Knaben und, was mir viel wesentlicher zu sein scheint, um 3 Säuglinge im Alter von 3, 7 und 8 Monaten. In allen Fällen entsprach der schwere Zustand dem oben geschilderten, ebenso war der Erfolg der Therapie dergleiche, sodass ich aus Raumersparnis von einer eingehenden Schilderung des Verlaufes absehen will.

## **Über Hemihypertrophia und Hemiatrophia corporis totalis nebst spontane Extremitätengangräne bei Säuglingen im Anschluss zu einem ungewöhnlichen Fall.**

Von

**HANS LUDWIG KOTTMEIER.**

Auf der Frauenklinik zu Lund wurde März 1936 ein Kind mit Gangrän des rechten Unterarmes und der rechten Hand geboren; während der nächsten Wochen entwickelte sich eine ausgesprochene Hypertrophie der linken Körperhälfte.

Mutter A. O. 28-jährige Erstgebärende. Früher immer gesund. Heredität o. B. Wassermansche Reaktion negativ. Letzte Regel Mitte Juni 1935. Ausser leichtem Erbrechen keine Beschwerden in der Schwangerschaft. 21. März nachmittags in der Klinik aufgenommen. Wehenbeginn 21.3. 14 Uhr.

*Befund:* Schwache Wehen. Steisslage im Beckeneingang. Regelmässige Herztöne des Kindes. Leichte Nephropathie. — 21.3. 20 Uhr berstet die Fruchtblase. Trotz häufiger Wehen schreitet die Geburt langsam voran, und steigt die Körpertemperatur allmählich an. 23.3. 1 Uhr steht der Steiss im Becken. 23.3. 8 Uhr schwache Wehen. Temp.  $39,2^{\circ}$  C. Das Fruchtwasser trübe und etwas übelriechend. Die kindlichen Herztöne seit 2 Stunden unregelmässig und nun dazu langsam (etwa 20/15 Sek.). Deshalb und wegen Zeichen genitaler Infektion entschliesst man sich für eine Exstruktion des etwas oberhalb des Beckenbodens stehenden Steisses. Wegen der Grösse des Kindes und den sehr straffen Weichteilen bekommt man trotz grosser Scheidendamminzision keine gute Fassung mit dem Zeigefinger, und kann man den Schlauch nicht ohne Risiko anlegen. Es gelingt aber den vorderen Fuss herabzuschlagen, worauf die Exstruktion unter starker Expression folgt. Beide Arme nach oben geschlagen. Klassische Lösung des hinteren Armes ziemlich schwierig. Da klassische



Lösung des vorderen Armes und eigentümlicher Weise auch die Herumdrehung des Rumpfes missglückt, bricht man wegen des schon vor der Exstruktion angegriffenen Zustandes des Kindes die rechte Oberarmdiaphyse ab, worauf der Arm vorfällt. Auch die Entwicklung des Kopfes schwer. Operationszeit 4 Minuten. Keine Nabelschnurumschlingung. Das Kind tief asphyktisch; lässt sich jedoch mit künstlicher Atmung, Adrenalin und Cardiazol intracardial usw. wieder beleben.

Gewicht des Kindes: 4010 g, Körperlänge 52,5 cm, Schädelumfang 37 cm, Schulterumfang 40 cm.

Bei der Entbindung bemerkt man sofort, dass der rechte Unterarm und die rechte Hand des frakturierten Armes ganz weiss und etwas geschwollen sind. Die Verfärbung des Unterarmes setzt sich auf den unteren Teil des Oberarmes fort, lateral bis etwa 2 cm oberhalb des Ellenbogens, medial bis etwas oberhalb der Mitte des Oberarmes. Die Grenze zwischen dieser weissen und der normalen rötlicher Hautfarbe ist scharf. Nirgends sind Schnürfurchen oder Reste amniotischer Fäden zu sehen. Das Kind bewegt die Finger etwas, aber der Arm liegt schlaff. Die rechte Hand und der rechte Unterarm fühlen sich kälter als die der linken Seite an. Die Hauttemperatur in der Hand ist nach Ipsen gemessen, rechts 28,4°, links 29,5°. Der Puls ist in der Arteria brachialis beiderseitig leicht bis zum Ellenbogen zu fühlen, aber in der Arteria radialis ist er auf der erkrankten Seite nicht zu tasten. An dem Kinde bemerkt man ausserdem eine leichte Schwellung über dem rechten Sternoclaviculargelenke, aber sonst nichts besonderes. Röntgenaufnahmen des Thorax, des Rückens und des rechten Armes kurz nach der Entbindung zeigten eine Infraktion der Humerusdiaphyse fast ohne Dislokation. Nach Konsultation eines Chirurgen wird der Arm vorsichtig in dicker Watte eingewickelt. Am folgenden Tage sind der Unterarm und die Hand blaurot, und 25. März sind sie stark geschwollen und zum grossen Teil fast schwarzblau, gangränös (Tafel I). Trotzdem bewegt das Kind die ulnaren Finger ein bisschen, und es scheint als sei die Schmerzsensibilität nicht ganz erloschen, weshalb man mit einer eventuellen Amputation wartet. Während der folgenden zehn Tage geht die Verfärbung allmählich zurück, und 4.4. ist sie fast auf den ulnaren und dorsalen mittleren  $\frac{2}{3}$  des Unterarmes beschränkt. Diese gangränöse Hautpartie stösst sich 10.4. ab, dabei entsteht eine tiefe, nekrotische, eiternde Ulceration, die auch die Streckmuskeln und Sehnen der Finger interessiert. Die Finger und die Hand stehen in 20—30° volarer Flexion und lassen sich wegen scheinbar schwere Schmerzen und Progression der infizierten Nekrose ungern in Streckstellung flie-

ren, weshalb eine Flexionskontraktur der Finger und der Hand entsteht. Die Ulceration verbleibt lange unverändert und eiternd, und erst Mitte Mai spürt man eine Tendenz einer Heilung, die aber dann schnell voran geht, so dass die Wunde Ende Mai mit einer straffen, eingezogenen, fixierten Narbe geheilt ist. Trotz aktiver Bewegungen verschlechtert sich die Flexionskontraktur der Finger und der Hand, weshalb im Frühjahr 1937 auf der orthopädischen Klinik mehrere Redressionen mit bedeutender Verbesserung der Kontraktur ausgeführt werden. Jedoch besteht Oktober 1937 immer noch eine leichte Dauerkontraktur der Finger und der Hand, welche etwa  $30^\circ$  flektiert werden können. Der Daumen kann fast normal opponiert werden; dagegen ist Pro- und Supination kaum möglich. Sichere Sensibilitätsstörungen sind nicht vorhanden. Das Kind grüsst mit der rechten Hand und benutzt sie beim Essen und Greifen.

Etwa 2 Wochen nach der Geburt bemerkt man einen deutlichen Unterschied in der Grösse der beiden Körperhälfte. Während der ersten Monate war es nicht möglich zu beurteilen, ob eine Hypertrophie der linken oder eine Atrophie der rechten Seite vorlag, aber nach einem halben Jahr war besonders das linke Bein so gross und dick, dass man die Diagnose Hemihypertrophie nicht mehr bezweifeln kann. Aus der Tabelle I geht hervor, dass diese Hemihypertrophie sämtliche Teile der linken Körperhälfte umfasst; die Differenze der Beine ist besonders gross, das linke sieht fast elephantiasisähnlich aus. Der linke Teil der Zunge und des Gaumens ist auch grösser als der rechte. Die Uvula deviiert etwas nach rechts. Die äusseren Geschlechtsorgane sind links bedeutend grösser als rechts. Röntgenaufnahmen des Skelettes zeigen, dass die Hypertrophie nicht nur die Weichteile sondern auch die Knochen wie z. B. die der Extremitäten, die des Beckens, die Kiefer, die Rippen umfasst (Tabelle II), ja es scheint, als sei die linke Hälfte der Wirbel grösser als die rechte. Die Knochenkerne der linken Körperhälfte sind deutlich grösser als die der rechten; aber eine vorzeitige Entwicklung der linken Knochenkerne gegenüber die der rechten ist sonst nicht vorhanden. Bemerkenswert ist aber, dass der Knochenkern der oberen Fibulaeapiphyse rechts wie links schon mit  $1\frac{1}{2}$  Jahren auftritt; normal findet man ihn frühestens erst im dritten Lebensjahr. Die Hypertrophie progrediiert während des ersten Lebensjahres; seitdem scheint sie stationär zu sein. Die Muskulatur der linken Seite ist schlaffer als die der rechten. Die Sensibilität und die Reflexe sind normal. Babinski negativ bilateral. Die elektrische Untersuchung ergibt links K.S.R. 4,4 M.A., A.S.R. 4,9 M.A., rechts K.S.R. 6 M.A., A.S.R.  $> 6$  M.A.

Gröss  
Breite  
Stirn  
Ohren

Absta  
Absta  
Brust  
Bauch  
Absta  
Arc  
Absta  
Lig.  
Absta  
iliac  
Absta  
glut  
Beinlä  
Obersc

Unters  
Fuss,  
"  
Grosse  
Armlä  
Oberar  
"  
Daume  
Dritte  
Die  
Grösse d

Tabelle I.

	$\frac{24}{4}$ 1936		$\frac{28}{8}$ 1937		$\frac{18}{10}$ 1937	
	Rechts	Links	Rechts	Links	Rechts	Links
Grösster Schädelumfang .	19 cm.	20 cm.	23 1/4 cm.	24 1/4 cm.	24 cm.	26,5 cm.
Breite der Orbita . . . . .	2 "	2 "	3,2 "	3,5 "	3,2 "	3,5 "
Stirnhöhe . . . . .	3,5 "	4,2 "	5 "	5,5 "	5 "	5,5 "
Ohrmuschel, Länge . . . .	3,9 "	4,3 "	6 "	6,3 "	6 "	6,3 "
"    Breite . . . . .	2,3 "	2,5 "	3 "	3,9 "	3 "	3,8 "
Abstand Tragus—Nasenloch	8 "	8,3 "	10 "	11 "	10 "	11 "
Abstand Tragus—Kinn . . .	9,6 "	10 "	11 1/4 "	12 "	11 1/2 "	12 1/4 "
Brustumfang . . . . .	18 "	19 "	23 1/2 "	24 1/2 "	26 "	30 "
Bauchumfang . . . . .			23 3/4 "	26 "	25,5 "	30 "
Abstand Schlüsselbein—						
Arcus costarum . . . . .			17 "	18 1/4 "	17 3/4 "	18 3/4 "
Abstand Arcus costarum—						
Lig. inguinale . . . . .			15 "	17 1/4 "	15 3/4 "	17 3/4 "
Abstand Acromion—Crista						
iliaca . . . . .			22 "	24 "	24 "	25 3/4 "
Abstand Crista iliaca—Plica						
glutealis . . . . .	10,5 "	12 "	15 "	16 1/4 "	16 1/4 "	19 "
Beinlänge . . . . .	22 "	23,3 "	33 "	36 "	41 "	44 "
Oberschenkel, Länge . . . .	11,5 "	12,2 "	15,5 "	19 1/4 "	20,5 "	22,5 "
"    Umfang . . . . .	16,2 "	17,3 "	27,5 "	35 "	27,5 "	35 "
Unterschenkel, Umfang . . .	12,5 "	14 "	19 "	21 3/4 "	20 3/4 "	23,5 "
Fuss, Länge . . . . .	8 "	8,7 "	13 "	14,5 "	15 "	16 1/4 "
"    Grösster Umfang . .	9,5 "	10 "	13,5 "	15 "	16 1/4 "	19 "
Grosser Zeh, Länge . . . . .	1,7 "	1,9 "	2,3 "	2,7 "	3,1 "	3,6 "
Armlänge . . . . .	18,5 "	19,5 "	21,5 "	22,9 "	28 1/4 "	29 1/4 "
Oberarm, Länge . . . . .	11,5 "	11,8 "	12,5 "	13,3 "	17 3/4 "	19 "
"    Umfang . . . . .	11,5 "	12,2 "	15,5 "	16,5 "	17,5 "	18,2 "
Daumen, Länge . . . . .	3 "	3,1 "	3,1 "	3,7 "	3,1 "	3,7 "
Dritter Finger, Länge . . .			5 "	5,7 "	5,5 "	6,1 "

Die Tabelle zeigt die körperliche Entwicklung des Kindes und die Differenz in der Grösse der beiden Körperhälfte.

Die Haut zeigt ausser einem vinösen Hämangion auf der Stirn keine Veränderungen, und die Nägel und das Haar sind normal entwickelt. Interessant ist jedoch, dass nach subkutaner Injektion von 0,2 mg Pitocarpin die rechte Körperhälfte fast 5 Minuten vor der linken schwitzt und rot wird. Nach Injektion von  $\frac{1}{10}$  mg Adrenalin 1:1000 bemerkt man dagegen keinen Unterschied.

Tabelle II.

	Rechts	Links
Femur: Länge . . . . .	19,2 cm.	20,1 cm.
„ kleinste Breite . . . . .	1,4 „	1,6 „
„ Condylenbreite . . . . .	5 „	5,7 „
„ Abstand Troch. min.—Troch. maj. . .	3,7 „	4,1 „
Tibia: Länge . . . . .	17,4 „	18,1 „
„ Condylenbreite . . . . .	3,8 „	4,2 „
„ Fussgelenk (Breite) . . . . .	2,8 „	3,2 „
Metatarsale I: Länge . . . . .	3,2 „	3,7 „
„ „ Breite . . . . .	0,9 „	1,1 „
Radius: Handgelenk (Breite) . . . . .	1,3 „	1,6 „
Metacarpale II: Länge . . . . .	2,7 „	3,0 „
„ „ Breite . . . . .	4 „	4,5 „

Die Tabelle zeigt den Unterschied der beiden Körperhälften. (Röntgenaufnahmen.)

Das Kind bekommt die ersten 4 Monate Allaitement mixte, seitdem nur künstliche Ernährung. Die psychische Entwicklung schreitet normal voran; mit 11 Monaten hat es 8 Zähne, mit  $1\frac{1}{4}$  Jahren versucht das Kind zu gehen, es spielt gern, plaudert viel und versteht gut was ihm gesagt wird, und mit  $1\frac{1}{2}$  Jahren geht es gut, fragt nach allem und spricht fabelhaft gut. Man bekommt einen Eindruck eines etwa 2— $2\frac{1}{2}$ -jährigen Kindes, was auch mit der oben erwähnten Entwicklung der Fibulaepiphyse übereinstimmt.

Bemerkenswert ist schliesslich, dass Röntgenuntersuchungen des Bauches deutliche Kalkablagerungen oberhalb beider Nieren zeigen. Die Ablagerungen sind rechts deutlicher und grösser als

links; topographisch liegen sie am Platze der Nebennieren und haben auch die Form dieser. Später wird dieses Verhältnis ausführlich besprochen; das Kind hat keine Zeichen einer Nebennierenkrankheit und der Cl-Halt im Blutserum beträgt 350 mg %.



*Zusammenfassung.* In Steisslage geborenes Kind mit primärem spontanen Gangrän der rechten Hand und des rechten Unterarmes. Gefäßverletzung ausgeschlossen. Infraktion des rechten Humerus ohne Bedeutung für das Entstehen des Gangräs. Linksseitige totale congenitale Hemihypertrophia corporis mit Affizierung sowohl der Weichteile wie des Skelettes. Progression der Hemihypertrophie im ersten Lebensjahr. Deutliche Kalkablagerungen am Platze der Nebennieren.

Gangrän im Säuglingsalter ist eine ziemlich seltene Krankheit. Besonders die primären spontanen Extremitätengangräne

sind sehr selten, während sekundäre Gangrän nach amniotischen Abschnürungen und nach Septicaemie oder Infektionskrankheiten wie Lues, Typhus, Scharlach, Masern einstweilen vorkommen. Die sekundären Gangrän treten oft an verschiedenen Stellen des Körpers auf; als eine besondere Art derselben ist die Noma anzusehen. Die Prognose dieser Gangrän ist sehr schlecht; die Kinder gehen in ihrer Grundkrankheit zu Grunde. Primäre idiopathische Extremitätengangrän des Säuglings beschreiben AHLFELD, BARMVATER, BECK und KOLISCH, CASTANA, DOHAN, DURANTE (2 Fälle), FITZWILLIAMS und VINCENT, FOLTANEK, FREUND, GRASSI, KHAUTZ, OBADALEK, PASMAN und LOVAZZANO, PIDDER, PRINS, ROSSI und DE SNOO. Die 4 Fälle von BARMVATER, DURANTE und ROSSI zeigen symmetrisches Gangrän und werden als Raynaudsche Gangrän beschrieben. In FREUNDS, GRASSIS und PASMAN und LOVAZZANOS Fällen trifft das Gangrän einen der Arme, in den übrigen Fällen eins der Beine. Als eine besondere Art des idiopathischen Gangräs sind die beiden von HOMERZAMBELLI und OMERÉDANNE und LACASSIE als »La maladie ulcéreuse intrautérine« beschriebenen Fällen anzusehen; die beiden praematuren Kinder wurden mit einer eiternden nekrotischen Ulceration des einen Unterarmes und der einen Hand geboren. Die Ursache dieser Ulcerationen ebenso wie die der übrigen primären Gangrän ist wenig bekannt. FREUND und GRASSI vermuten eine intrauterine Quetschung. In dem von FOLTANEK beschriebenen Fall findet man bei der Amputation des Unterschenkels einen Embolus, und die übrigen Verfasser sind der Ansicht, dass die Ursache der spontanen Gangrän in Thrombosen einer grösseren Arterie, in Endarteritis obliterans oder in nekrotischen oder trophischen Angiosklerosen zu suchen sei. Die Prognose des primären Gangräs ist quoad vitam gut; Amputation der gangränösen Extremität ist jedoch oft erforderlich.

Auch die kongenitale totale Hemihypertrophie ist eine ziemlich seltene Krankheit. Zwar beschreibt LEBLANC 1879 79 Fälle dieser Krankheit, aber in nur 12 war die Hemihypertrophie wirklich total. Eine leichte Asymmetrie der beiden Seiten ist normal; schon die alten Künstler erkannten einen

TAFEL I



G Nordland  
-36

Un  
Sch  
bea  
trie  
unt  
unc  
tro  
sei  
Kö  
ist  
Kr  
fac  
unc  
die  
die  
ste  
Pro  
atr  
gel

18  
die  
me  
un  
nä  
sch  
mi  
die  
hä  
sel  
O'  
In  
ka  
tro

ist  
sa



Unterschied in der Grösse der beiden Gesichtshälfte, der Schlüsselbeine usw. und meinten, dass nur bei »some stupid beauties« die Körperhälfte kongruent seien. Eine Asymmetrie ist nur pathologisch, wenn sie ausgesprochen ist. Man unterscheidet zwischen partieller und totaler Hemihypertrophie und dito Hemiatrophie. Die Differentialdiagnose Hemihypertrophie oder Hemiatrophie mag natürlich manchmal schwierig sein. Der partielle Typus dieser Krankheiten kann einen Körperteil, ein Organsystem oder nur ein Organ umfassen; er ist ziemlich gewöhnlich und kommt besonders nach erworbenen Krankheiten vor. Bekannt sind vor allem die Hemiatrophia facialis und die Elephantiasis. Bei den totalen Hemiatrophien und Hemihypertrophien unterscheidet man echte und falsche, die echten umfassen sowohl das Skelett wie die Weichteile, die falschen nur die letzteren. Die falschen Hemihypertrophien stehen auf Basis grosser Tumoren, Naevi, elephantiasisähnlicher Prozesse oder anderer Erkrankungen. Die echten totalen Hemiatrophien und Hemihypertrophien sind seltene meistens angeborene Missbildungen mit unklarer Genese.

Die ersten Fälle von Hemihypertrophie beschreiben WAGNER 1839, DESVOUGES 1856 und ADAMS 1858. 1921 stellt GESELL die 40 publizierten Fälle von Hemihypertrophia totalis zusammen, und 1927 fügt er noch 13 dazu. 1933 geben WAKEFIELD und HINES die Anzahl der beschriebenen Fälle zu 80 an; eine nähere Zusammenstellung der Literaturfälle fehlt; dagegen beschreiben sie ausführlich 8 eigene Fälle; in 3 dieser scheint mir die Diagnose echte Hemihypertrophie zweifelhaft, da in diesen röntgenologisch kein Unterschied zwischen der Körperhälfen vorhanden ist. Seit der Publikation dieser amerikanischen Forscher haben BRAGMAN, BIHLER und HARWOOD und O'FLYNN je einen Fall von totaler Hemihypertrophie beschrieben. In der skandinavischen Literatur findet man 1927 eine Publikation von LENSTRUP, der aus Kopenhagen 8 Fälle Hemihypertrophie, von denen 2 totale, veröffentlicht.

Die Hemihypertrophie trifft Mädchen öfter als Knaben und ist rechts gewöhnlicher als links. GESELL gibt in seiner Zusammenstellung 1927 folgende Ziffern an: 23 Knaben, 30 Mäd-

chen, 35 rechts- und 28 linksseitige Fälle Hemihypertrophie. Entsprechende Ziffern sind 1937, falls ich keinen Fall übersehen habe, 32 Knaben, 41 Mädchen, 49 rechts- und 36 linksseitige Fälle. In einem von WAKEFIELDS und HINES' Fällen ist die Hemihypertrophie gekreuzt, und in einem von COCCHERI veröffentlichten Fall sind mir nähere Angaben nicht bekannt. Der Unterschied der Körperhälfte ist regelmässig an den Extremitäten am meisten ausgesprochen, dann an den äusseren Geschlechtsorganen, dann am Körper, während ziemlich selten ein deutlicher Unterschied der Zungen- und Gaumenhälfte vorhanden ist. Fälle mit auch ausgesprochener Zungenhemihypertrophie beschreiben GESELL, BLACK-MILNE, BIHLER, HALL, CHODAK, MOHR und LENSTRUP. — In etwa 50 % der Fälle sind Hautveränderungen wie Naevi, Hämangiome vorhanden, welche oft entweder segmentär angeordnet sind oder ungefähr in der Mittellinie der Körpers liegen. Das Haar und die Nägel zeigen manchmal leichte Veränderungen. COCCHERI findet verspätete Resorption einer 1 ‰ Adrenalinlösung auf der hypertrophischen Seite, während BIHLER keinen Unterschied in den Resorptionsverhältnissen konstatieren kann. Die Knochen der hypertrophischen Seite sind dicker und länger als die der anderen, und die Epiphysenkerne sind nicht nur grösser sondern manchmal auch vorzeitig entwickelt. Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen gehören nicht zum Bilde der Hemihypertrophie, dagegen sind 15—20 % der Kinder psychisch debil. LENSTRUP und WAKEFIELD und HINES publizieren je einen Fall mit hochgradiger Idiotie.

Die Hemihypertrophie ist in mehreren Fällen — in 3 von WAKEFIELD und HINES' 8 — mit gewöhnlich gleichzeitigen Missbildungen wie Kryptorchism, Hypospadie, Polydactylie kombiniert. Die Kinder sind für interkurrente Krankheiten recht empfindlich. Die Prognose ist quoad vitam gut. Die Hemihypertrophie pflegt während der ersten Monate zu progredieren und verbleibt darauf im Verhältnis zur gesunden Seite ziemlich stationär. Obduktion liegt nur in 4 Fällen vor. HUTCHINSON publizierte zwei und GORDINIER und HARWOOD und O'FLYNN je einen. Die Organe der hemihypertrophischen Seite waren

alle grösser als die der gesunden; besonders gross war die Differenz der Nieren. Eigentümlich ist das Zusammentreffen der Hemihypertrophie und gleichzeitiger Nebennierentumoren in HARWOOD und O'FLYNNs und einem von HUTCHINSONs Fällen. In dem letzteren Fall fehlt mikroskopische Untersuchung, in dem ersteren war die Diagnose Adenocarcinom. Ein Zusammenhang zwischen diesen Krankheiten lässt sich schwer denken; bemerkenswert ist jedoch, dass in unserem Fall Kalkablagerungen oberhalb beider Nieren vorhanden sind. Falls diese Ablagerungen in den Nebennieren liegen, was wahrscheinlich ist, bedeuten sie einen pathologischen Prozess dieser endokrinen Drüsen. Andere Zeichen einer Nebennierenkrankheit wie ADDISON, Pubertas praecox, Kochsalzdefizit sind bis jetzt nicht zu konstatieren. Kalkablagerungen der Nebennieren kommen bei Tuberkulose und Tumoren dieser Drüsen vor. Kontrolluntersuchungen dieser Kalkablagerungen sind deshalb notwendig. Eine hypophysäre oder andere endokrine Genese der Hemihypertrophie vermuten ZONDEK, FORTESCUE-BRICKDALE u. a.; jedoch fehlen dieser Vermutung wirkliche Beweise. Man findet keine hormonalen Veränderungen, und experimentell ist es nicht gelungen, eine Hemihypertrophie hervorzurufen. Die Genese ist überhaupt unklar. Mehrere Theorien sind aufgestellt worden, sie sind spekulativ und wenigstens einige haben kaum Fug für sich. Einige Forscher wie POLLOSSON glauben an Veränderungen des lymphatischen Systems und gleichstellen die Hemihypertrophie mit der Elephantiasis, andere wie BARWELL, TRELAT und MONOD oder WIRCHOW vermuten trophische Störungen oder vasomotorische Prozesse mit Hyperämie auf Basis entweder kongenitaler Atrophie der Media der mittelgrossen oder kleinen Pulsadern oder Störungen des vegetativen vor allem des sympathischen Nervensystems. Experimentelle Sympathectomie bei Tieren verursacht Hyperämie und damit auch Hypertrophie der Weichteile aber keine Knochenhypertrophie was für die Diagnose Hemihypertrophie erforderlich ist. Einige Forscher sehen die Ursache in Nabelschnurumschlingungen, amniotischen Bändern, intrauterinem Druck, andere wie GRIEG, LEWIN, DUPLAY, TILLMANNs in intrauteriner Meningitis oder

anderen cerebralen Erkrankungen. Gegen die erstgenannte Theorie spricht das Fehlen aller Zeichen intrauteriner Zerrungen, und für die Letztgenannte spricht nur die ziemlich gewöhnliche Kombination der Hemihypertrophie mit Störungen der Intelligenz. Wahrscheinlicher als diese Theorien ist wohl die, welche die Ursache der Hemihypertrophie in Doppelmissbildungen, falscher Zwillingsbildung oder pathologischen Veränderungen des Keimprotoplasma, d. h. in einer embryonalen Anlage sieht. Obgleich diese embryonalen Theorien rein spekulativ sind, sprechen jedoch die Publikationen von Hemihypertrophie bei kleinen Foeti von PHISALIX und anderen für embryonale Anlage der Krankheit. Besonders GESELL betrachtet die Hemihypertrophie als eine atypische Zwillingsbildung, und versucht seine Theorie mit Hilfe des Mendelschen Gesetzes und mathematischer Berechnungen zu beweisen.

Nach dieser ausführlichen Besprechung der Hemihypertrophie brauche ich die Hemiatrophie nur kurz zu beschreiben. Wie oben betont wurde, ist die Differentialdiagnose dieser beiden Krankheiten nicht immer leicht, jedoch findet man oft die Hemiatrophie, vor allem die verhältnismässig gewöhnliche Hemiatrophia facialis progressiva mit Zeichen einer Nervenkrankheit kombiniert. Die totale Hemiatrophia corporis ist eine seltene Krankheit; in der Literatur habe ich nur 31 sichere Fälle gefunden. Man unterscheidet zwischen angeborener, erworbener und familiärer totaler Hemiatrophie. RAYMOND und SICARD, SOLTZ und BURRELL beschreiben 5 Fälle familiärer totaler Hemiatrophie; in der von BURRELL beschriebenen Familie liegt bei einem Mädchen eine totale Hemiatrophie und liegen bei zwei Mädchen und einem Knaben partielle Hemiatrophien vor. Unter den angeborenen und erworbenen Fällen unterscheidet man Fälle mit und ohne atetotischen paralytischen Symptomen. Von 13 Fällen kongenitaler und 11 erworbener Hemiatrophia corporis haben 9 solche postencephalitishe Symptome. Intelligenzstörungen sind in 7 Fällen vorhanden. Die Hemiatrophie ist in 13 Fällen links-, in 6 rechtsseitig und in 3 gekreuzt; in 9 Fällen fehlen mir nähere Angaben. Die typische Hemiatrophia umfasst sowohl die Weichteile wie die

Knochen, in einigen Fällen ist jedoch die Haut der atrophischen Seite dicker als die der gesunden. MISKOLCZY und DANCZ bekommen nach Pilocarpininjektion ein Schwitzen der kranken Seite 10—15 Minuten vor der gesunden, und auch LÉRI und TSANCK finden ein stärkeres Schwitzen auf der atrophischen Seite. Die Genese der Hemiatrophia corporis ist ebenso unbekannt wie die der Hemihypertrophia. Man vermutet Störungen der endokrinen Organe (GRÜTZ), Krankheitsprozesse in den Arterien oder im Nervensystem, vor allem dem vegetativen, Entwicklungsstörungen usw. Wirkliche Beweise fehlen jedoch hier wie bei der Hemihypertrophie; die Kombination der Hemiatrophie mit paralytischen und atetotischen Symptomen lässt jedoch encephalitische Prozesse als Ursache der Unterentwicklung der Körperhälfte vermuten.

#### **Zusammenfassung.**

Aus der Frauenklinik zu Lund wird ein Fall mit angeborenem Gangrän des rechten Armes und linksseitiger totaler Hemihypertrophia corporis veröffentlicht. Das Kind wurde in Steisslage geboren. Die Hemihypertrophie progredierte im ersten Lebensjahr; ist seitdem stationär. Am Platze beider Nebennieren findet man röntgenologisch Kalkablagerungen. Im Anschluss daran wird die Aetiologie der Hemihypertrophie besprochen. Ausserdem bespricht der Verfasser ausführlich die gesamte Literatur über spontane Extremitätengangräne, Hemihypertrophia und Hemiatrophia corporis bei Säuglingen.

## Literatur.

*Spontane Extremitätengangrüne:*

- AHLFELD. Arch. f. Gynäk. 10, 1876, S. 189. — BARMVATER. Wien. klin. Wschr. 1925, S. 220. — BECK, C. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 62, 1905, S. 739. — BÖLLING, W. Kiel Diss. 36, 1933. — DOHAN, F. C. J. Pediatr. 5, 1934, S. 756. — DURANTE. Ref. Arch. f. Kinderheilk. 26, 1899, S. 875. — FITZWILLIAMS and VINCENT LANCET. 1913, S. 753. — FOLTANEK. Mitteil. der Gesellsch. f. inn. Mediz. und Kinderheilk. 13, 1906. — FREUND. Verhandl. der Deutschen Gesellsch. f. Gynäk. 8, 1899, S. 500. — GIRGOLAFF. Ref. Zbl. f. d. Ges. Chir. 3, S. 496. — GRASSI, A. Riv. Clin. pediatri. 29, 1931, S. 120. — HOSMER-ZAMBELLI. Ref. Ber. Gynäk. und Geburtsh. 20, 1931, S. 656. — JENSEN, B. Norsk Magazin for Lægevidensk. 1909, S. 1186. — KHAUTZ, V. A. Ztschr. f. Kinderheilk. 11, 1914, S. 35. — LIEB-MANN. St. Mon.schr. f. Geburtsh. und Gynäk. 14, 1931, S. 14. — MOYISCH, P. Berlin Diss. 1934. — OBADALEK, W. Arch. f. Kinderheilk. 90, 1930, S. 111. — OMBRÉDANNE et LACASSIE. Arch. Méd. Enf. 33, 1930, S. 199. — PASMAN and LOVAZZANO. Ref. Zbl. f. Gynäk. 30, 1935. — PIDDER. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 16, 1881, S. 248. — PRINS. Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 72, 1928, S. 4215. — ROSSI, L. Ref. Ber. Gynäk. und Geburtsh. 29, 1934, S. 396. — SCHIFF, E. Jahrb. f. Kinderh.kunde 64, 1906, S. 370. — DE SNOO, K. Nederlandsch Tijdschr. v. Geneesk. 72, 1928, S. 3915. — VARIOT and MORANCÉ. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 76, 1912, S. 106.

*Hemihypertrophie und Hemiatrophia corporis:*

- ADAMS, J. Lancet 2, 1858, S. 140. — ARNHEIM. Virchows Arch. 154, S. 898. — BAHR, M. A. Indianapolis M. J. 33, 1930, S. 145. — BAUMANN. Geneesk. bl. u. klin. enlab. v. d. prakt. 33, 1935, S. 33. — BIHLER, K. Zbl. f. Gynäk. 5, 1933, S. 253. — BLACK-MILNE, J. Brit. J. of Childr. Dis. 17, 1920, S. 79. — BONNET et GATÉ. Lyon. méd. 35, 1913, S. 695. — BRAGMAN, L. Arch. of Pediatr. 52, 1935, S. 53. — BROCA PAUL. Gaz m. Paris 1859. — BRUNS, CRAMER und ZIEHEN. Handb. der Nervenkrankh. im Kindesalter, Berlin 1912. — BURRELL, H. Boston M. and S. J. 3, 1884, S. 462. — CAGIATI, L. Deutsch. Ztschr. f. Nervenheilk. 32, 1907, S. 282. — CHODAK, G. Proceed of Roy. Soc. of Med. 13, 1919—20, I—II, S. 99. — COUCHERL. Ref. Zbl. Kinderheilk. 25, 1931, S. 512. — CONOS. Rev. Neurol. 63, 1935, S. 285. — COX, W. C. Amer. Journ. Med. Sc. N. S. 69, 1875, S. 438. — DAVIDSON, C. Proc. of the Roy. Soc. of Medic. 24, 1930—31, II, S. 1340. — DEBRAY, A. J. de neurol. 8, 1903, S. 63. — ENGLAND, W. S. Lancet 1902, S. 1711. — ESAU. Med. Klin. 27, 1931, II, S. 1861. — FILLIÉ. Med. Klin. 26, 1930, S. 1789. — FORTESCUE-BRICKDALE. Lancet 1915, II, S. 10. — GEIST. Neur. Zbl. 29, 1911, S. 122. — GESELL, A.

- Arch. of Neur. and Psych. 6, 1921, S. 400. ——. Amer. Journ. of Med. Scienc. 173, 1927, S. 542. — GOULD and PYLE. Anomalies and Curiosities of Medicine 1897. — GRÜTZ, O. Dermat. Zschr. 53, 1928, S. 227. — HAJASHI, M. Neur. Zbl. 35, 1923, S. 275. — HALL, G. The Brit. Journ. of Childr. Dis. 18, 1921, S. 21. — HARWOOD, J. Proc. of the Roy. Soc. of Med. 25, 1931—32, II, S. 951. — HARWOOD and O'FLYNN. Proc. of the Roy. Soc. of Med. 28, 1934—1935, II, S. 837. — HAVERSCHMIDT. Ref. Jahrb. f. Kinderheilk. 65, 1907, S. 624. — HOCHSINGER, Zbl. f. Kinderheilk. 1902. — HRACH, P. Wien. med. Wschr. 54, 1904, S. 343. — HUTCHINSON, R. Brit. Journ. of Childr. Dis. 6, 1904, S. 258; 13, 1916, S. 233. — JOBIN, J. B. Bull. S. Queb. 1932. — KRAUS and PERKINS. Arch. Neurol. and Psychiatr. 18, 1927, S. 249. — LENSTRUP, E. Acta paediatr. 6, 1927, S. 205. — LERI at TZANCK. Bull. Soc., franc. de derant et syph. 30, 1923, S. 210. — LEWIN, G. Charité-Ann. Berlin 9, 1884, S. 619. — LEBLANC. These de Paris 1897. — LOCKHART, Mummery. Proc. of the Roy. Soc. of Med. 1, 1907—08, I, S. 61. — LUNZ. Dtsch. Med. Wschr. 12, 1897, S. 1045. — MANASSE. Berl. Klin. Wschr. 1890, S. 411. — MARINESCO, Kreindler, Facon. Paris méd. 1, 1932, S. 269. — MEYER, E. Neur. Zbl. 29, 1910, S. 450. — MILNE, B. Lancet 1895, S. 752. — MISKOLCZY und DANCZ. Deutsche Ztschr. f. Nervenheilk. 127, 1932, S. 194. — MOHR, G. Arch. of Pediatr. 42, 1925, S. 339. — ORRISON. J. Nerv. and Ment. Dis. 35, 1908, S. 695. — PAGET, J. Amer. J. Med. Sc. N. S. 91, 1886, S. 41. — PETERSON and REYNOLDS. Proc. of the Roy. Soc. of Med. 15, 1921—22, I—II, S. 51. — PELIZAEUS. Neurol. Zbl. 16, 1897, S. 530. — PIAZZA. Monshr. f. Psych. und Neur. 25, 1909, S. 497. — PIXLEY. Med. News 43, 1883, S. 146. — POLLAK, F. Arch. f. Dermat. und Syph. 159, 1930, S. 188; Arch. f. Psych. 89, 1930, S. 788. — RAYMOND et SICARD. Rev. Neurol. 10, 1902, S. 593. — RATNER, J. Deutsch. Zschr. f. Nervenheilk. 97, 1927, S. 304. — RODRIGUEZ. Ped. esp. 1927. — ROUBIER, C. Rev. Neurol. 27, 1920, S. 147. — SCHOTT. Marburg 1851. — SOLTZ. Bull. Neurol. Inst. 4, 1935, S. 177. — SHAW, B. Proc. of the Roy. Soc. of Med. 8, 1914—15, I, S. 15. — STIER. Dtsch. Zeitschr. f. Nervenheilk. 44, 1912, S. 21. — TAYLOR. Lancet 1878, 1, S. 387. — TRABAUD. Rev. Neurol. 1, 1927, S. 244. — TREPTE. Zschr. f. d. Ges. Neurol. und Psych. 124, 1930, S. 809. — VOLHARD, FR. Münch. Med. Wschr. 26, 1903, S. 1108; 27, 1903, S. 1158. — WAGNER, R. Zschr. f. Chir. 26, 1887, S. 281. ——. Dermat. Wschrft. 73, 1921, S. 33. — WAKEFIELD and HINES. The Amer. J. of Med. Scienc. 185, 1933, S. 493. — WYLLIE, W. G. Proc. of the Roy. Soc. of Med. 26, 1933, S. 287.

## **Schnell trocknende Steinkohlenteerpräparate.**

Von

**I. JUNDELL und JOHN KÖHLER.**

Seit einigen Jahren zurück haben wir es versucht, schnell trocknende Steinkohlenteerpräparate herzustellen. Unser erster Versuch in dieser Richtung wurde vor ca acht oder neun Jahren gemacht und wurde dadurch veranlasst, dass der Steinkohlenteer, welcher zu der Zeit und lange vordem von den Gaswerken an die Apotheken geliefert und von diesen für medizinische Zwecke weiter abgegeben wurde, offenbar so dargestellt wurde, dass er langsamer als früher eintrocknete. Es dauerte halbtage lang, bis der auf die Haut applizierte Teer so eingetrocknet war, dass er nicht klebte, während ein solcher Grad von Eintrocknen in früheren Zeiten absehbar schneller eintrat, obwohl auch damals belästigend langsam. Dieser Nachteil konnte recht wenig durch Verwenden warmer Luftströme auf die Haut behoben werden.

Schon unsere ersten Versuche gaben uns ein Präparat, das etwas schneller trocknete als der damalige Apothekenteer. Aber erst vor ein paar Jahren nahmen wir die Frage mit mehr Energie auf und gelangten dadurch bald zur Gewinnung von Präparaten, deren Eintrocknungsgeschwindigkeit höchst befriedigend war, ohne dass dabei die Forderung, dass die therapeutische Wirkung des Teers nicht beeinträchtigt sei, zurückgestellt ist. Dies wenigstens soweit unsere bisherigen Erfahrungen ein Urteil gestatten.

Wir haben Teerpräparate, welche die angedeuteten Forderungen erfüllen, folgendermassen erhalten. Wir mischten



den Teer mit ungefähr der gleichen Gewichtsmenge von einer ca 10 % Lösung von Aethylcellulose (AT-Cellulose) in eine Mischung von 90 Gewichtsteilen Benzol und 10 Gewichtsteilen 95 % Spiritus. In dieser Mischung löst sich der Teer mit Ausnahme von eventuell vorhandenem freiem Kohlenstoff. Falls diese, noch ziemlich dickflüssige Mischung in mässig dicker Schicht auf die Haut aufgestrichen wird, trocknet sie schnell, und man erhält einen festen, dehnbaren Belag, der lange anhftet. Mit steigendem Gehalt von AT-Cellulose wird der Belag fester und dauerhafter. AT-Cellulose eignet sich besser als andere ähnliche Bindemittel wegen ihrer grösseren Beständigkeit (u. a. mit Alkalien völlig unverseifbar), hoher Filmelastizität, Lösbarkeit in Benzolkohlenwasserstoffen (am liebsten in Mischung mit Spiritus) und durch die hohe Viskosität, welche diese Cellulose den Lösungen verleiht.<sup>1</sup>

Eine andere Methode den Steinkohlenteer schneller trocknend zu machen ist, eine Emulsion aus ihm zu bereiten unter Verwendung von Methylcellulose, Tylose, als Emulgator. Für diesen Zweck verschafft man sich eine Lösung von Tylose, was so geschieht, dass die Tylose mit kochendem Wasser übergossen wird unter kräftigem Umrühren. Die Masse, die dabei schwillt, lässt man dann einige Zeit stehen. Erst nach Abkühlung geht die Tylose in Lösung und zwar um so vollständiger je mehr die Mischung heruntergekühlt wird. Zu der Tyloselösung, welche ca 6 % sein soll, wird der Teer successive, unter schnellem Umrühren zugesetzt (dies geschieht am liebsten maschinell) und zwar in solcher Menge, dass die Tylose ca 10 % von dem Teer ausmacht. Bei Applikation dieser Emulsion auf die Haut trocknet sie schnell, und man erhält einen festen, biegsamen Belag, der doch, zum Unterschied von dem vorgehenden Präparat, eine gewisse Geneigtheit zeigt abzuschilfern. Falls man in den Teer ein wenig weichen Waxes löst, so werden die Abschilferungen indessen wesentlich verhindert.

<sup>1</sup> Benzylcellulose hat ungefähr dieselben Eigenschaften und ist auch ein gutes Bindemittel für Teer.

Beide jetzt beschriebenen Präparate wirken bei der Eintrocknung kühlend auf die Haut. Die Wirkung beider Präparate kann, genau so wie die Wirkung des gewöhnlichen Steinkohlenteers, modifiziert werden durch Zusätze von gewissen fetten Ölen, wie Oliven- und Rizinusöl, welche zusammen mit AT-Cellulose vorkommen dürfen, und ausser diesen Ölen ebenso von anderen Fettarten und von Wachsarten, wenn Tylose das Bindemittel ist. Wenn man die mit den beschriebenen Präparaten bestrichene Haut von den Belägen befreien will, geschieht dies am leichtesten durch Behandlung mit einer Mischung von Benzol bezw. einem anderen Benzolkohlenwasserstoff und Spiritus.

Unten geben wir nun die Zusammensetzung unserer Teermischungen an (die Ziffern sind als ungefähre anzusehen).

Rec. I.	Steinkohlenteer . . . . .	gr 48,2
	AT-Cellulose B (mittelviskos) . . . . .	» 4,8
	Benzol . . . . .	» 42,3
	95 % Spiritus . . . . .	» 4,7
Rec. II.	Steinkohlenteer . . . . .	» 38,3
	AT-Cellulose B (mittelviskos) . . . . .	» 5,7
	Benzol . . . . .	» 50,4
	95 % Spiritus . . . . .	» 5,6
Rec. III.	Steinkohlenteer . . . . .	» 39,1
	Tylose S 25 . . . . .	» 3,9
	Wasser . . . . .	» 57,0
Rec. IV.	Steinkohlenteer . . . . .	» 34,2
	I. G. Wachs N neu . . . . .	» 3,7
	Tylose S 25 . . . . .	» 3,7
	Wasser . . . . .	» 58,4

Um eine Auffassung von der Eintrocknungsgeschwindigkeit zu erhalten bis zu dem Zeitpunkt, wo der Belag aufhört bei Berührung zu kleben, wurden folgende Versuche ausgeführt. Nachdem die verschiedenen Präparate in möglich gleicher

Dicke auf die Haut aufgestrichen worden waren, wurde durch leichtes Drücken auf die Beläge teils mit dem Finger, teils mit weisser Leinwand festgestellt, wann die Beläge zu schwärzen aufhörten. Die verschiedenen Werte, die bei Doppelproben erhalten wurden, beruhen auf die Schwierigkeit gleich dicke Beläge zu bekommen.

Nr. des Receptes	Fingerprobe	Leinwandprobe
I . . . . .	11 min.	26 min.
II . . . . .	3 »	4 »
II . . . . .	10 »	16 »
III . . . . .	5 »	5 »
III . . . . .	8 »	8 »
IV . . . . .	7 »	13 »

Das Recept II scheint uns bisher das empfehlenswerteste zu sein.

Die von uns angewandten Ingredienzen sind von folgenden Firmen geliefert worden.

Apotekarnas Droghandel, Stockholm, für Steinkohlenteer aus Stockholms Gaswerk von derselben Qualität, die von den Apotheken benutzt wird.

I. G. Farbenindustrie Aktiengesellschaft, Frankfurt a. M., für AT-Cellulose B, mittelviskos, und für I. G. Wachs N neu.

Kalle & Co Aktiengesellschaft, Wiesbaden-Biebrich, für Tylose S 25.

Bezüglich des von uns angewandten, von Apotheken bezogenen Teers haben wir erfahren, dass derselbe ein gewöhnlicher, für industrielle Zwecke hergestellter Spezialteer ist. Dieser Teer wird dadurch erhalten, dass man aus dem Rohteer alle vor 235° flüchtigen Substanzen abtreibt und dem Rückstand 5 % Leichtöl, ca 4 % Schweröl und 5 % Mineralölbitumen beimischt. Die Destillationsanalyse dieser Teermischung gibt folgendes an:

Wasser	. . . . .	—	%
Leichtöl	—170°	. . . . .	— »
Mittelöl	170—270°	. . . . .	18,3 »
Schweröl	270—300°	. . . . .	5,5 »
Anthracenöl	. . . . .	. . . . .	24,3 »
Pech	. . . . .	. . . . .	51,6 »
Verlust	. . . . .	. . . . .	0,4 »

Freier Kohlenstoff macht 4,1 % von dem Teer aus. Stockholms Gaswerk verwendet die Koppersschen Horizontalöfen.

Für therapeutische Zwecke fing man vor etwa neun Jahren an diesen Teer zu liefern — wahrscheinlich wegen unserer zu derselben Zeit gemachten Bemerkungen über das langsame Eintrocknen — nach früherem Verwenden eines Teers, der nur aus einem ähnlichen Destillationsrückstand bestand, der die Grundlage des jetzt angewandten Teers ausmacht. Ob und inwieweit die Abtrennung flüchtigerer Bestandteile des Teers vom therapeutischen Gesichtspunkt zum Vorteil oder Nachteil ist, darüber wollen wir uns nicht äussern.

Betreffs der Prüfung der von uns hergestellten Präparate ist zu bemerken, dass dieselbe — doch in recht geringem Umfange — teils an Patienten in privater Praxis, teils an Kindern in der Kinderklinik des Karolinischen Institutes in Norrtulls Krankenhaus vorgenommen worden ist. Unsere eigenen Erfahrungen waren zwar günstig, müssen aber in ausgedehntem Masse von anderen nachgeprüft werden.

